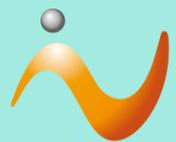


# Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica



**2014**



Imprenta Nacional  
Editorial Digital

616.994  
M294m Manual de normas para el tratamiento de cáncer en Costa Rica  
(recurso electrónico) / comp. Vinicio Piedra Quesada.–  
1ª ed. – San José: Imprenta Nacional, 2014.  
1 recurso en línea (408 p.) : pdf. ; 1750 Kb.

ISBN 978-9977-58-418-8

1. Cáncer – Costa Rica – Tratamiento. 2. Cáncer – Normas  
I. Piedra Quesada, Vinicio, comp.

SINABI/UT 14-61

*Edición oficial autorizada mediante oficio DM-475, de conformidad con lo dispuesto en el inciso g) del artículo 7° de la Ley N° 6739 del 28 de abril de 1982 (Ley Orgánica del Ministerio de Justicia).*

*El material para esta edición del Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica, fue remitido, en su versión digital, a la Editorial Digital de la Imprenta Nacional, por medio del Sistema Nacional de Legislación Vigente (SINALEVI) de la Procuraduría General de la República (PGR), mediante oficio SLV-02-2014 del 21 de enero del 2014.*

*La coordinación para la publicación de este Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica, bajo el sello editorial de la Serie de Publicaciones Oficiales La Gaceta, estuvo al cuidado del señor Vinicio Piedra Quesada, Encargado de la Editorial Digital de la Imprenta Nacional.*

*Serie de Publicaciones Oficiales La Gaceta*  
**Editorial Digital de la Imprenta Nacional**  
Teléfono 2296-9570, extensión 301  
[editorialdigital@imprenta.go.cr](mailto:editorialdigital@imprenta.go.cr)  
[www.imprentanacional.go.cr](http://www.imprentanacional.go.cr)



# MANUAL DE NORMAS PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER EN COSTA RICA

2014

EDITORIAL DIGITAL – IMPRENTA NACIONAL  
La Uruca, San José, Costa Rica



## ÍNDICE

<b>Nº 32650-S</b> .....	9
<b>MANUAL DE NORMAS PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER EN COSTA RICA</b> .....	9
Situación Epidemiológica del Cáncer en Costa Rica 1990-2003 .....	13
Incidencia del cáncer en mujeres .....	13
Incidencia del cáncer en hombres .....	13
<b>I. CAPÍTULO: CIRUGÍA</b> .....	14
Cáncer de mama .....	14
Cáncer gástrico .....	41
Cáncer gástrico incipiente .....	41
Cáncer gástrico avanzado .....	46
Urología .....	54
Próstata .....	54
Cáncer de pene .....	64
Cáncer del urotelio .....	70
Cáncer de vejiga .....	76
Cáncer de uretra .....	85
Cáncer de células germinales de testículo .....	91
Cáncer de riñón .....	100
<b>II. CAPÍTULO: ONCOLOGÍA MÉDICA</b> .....	105
Cáncer de cabeza y cuello .....	105
Cáncer de pulmón células no pequeñas .....	126
Cáncer de mama .....	132
Cáncer de esófago .....	147
Cáncer gástrico .....	152
Cáncer de colon y recto .....	162
Cáncer de páncreas .....	173
Cáncer de ovario .....	179
Cáncer de vejiga .....	186
<b>III CAPÍTULO: ENFERMEDAD MALIGNA</b> .....	193
Leucemia aguda no linfocítica .....	193
Leucemia promielocítica aguda .....	196
Leucemia linfocítica aguda .....	197
Leucemia mielocítica crónica .....	200
Linfoma de Hodgkin .....	202
Linfoma no Hodgkin .....	207
Linfoma difuso de células grandes .....	209
Linfoma del manto .....	212
Linfoma folicular .....	213
Linfoma tipo Malt .....	214
Linfoma linfocítico .....	216
Linfoma/leucemia de Burkitt .....	216
Linfoma linfoblástico .....	219
Linfoma linfocítico de células pequeñas .....	219

Leucemia de células peludas .....	221
Mieloma múltiple.....	222
Tratamiento de la leucemia aguda infantil.....	226
Meduloblastoma .....	231
Linfoma no Hodgkin.....	232
Enfermedad de Hodgkin.....	241
Neuroblastoma y otros tumores afines.....	247
Tumor de Wilms .....	251
Manejo de niños con rhabdomyosarcoma y otros sarcomas .....	259
Retinoblastoma.....	265
Carcinoma de nasofaringe .....	269
Tumores de células germinales.....	271
Osteosarcoma .....	273
Tumores primitivos neuroectodermicos periféricos (PNETS) y sarcoma de Ewing .....	279
Hepatoblastoma .....	281
Dosis de quimioterapia para niños de < de 10 kg .....	284
Oncología nutricional.....	285
<b>NORMAS Y PROCEDIMIENTOS DEL CÁNCER EN COSTA RICA .....</b>	<b>297</b>
Introducción general.....	297
Cáncer de cabeza y cuello .....	297
Cavidad oral .....	299
Faringe .....	300
Laringe.....	301
Senos paranasales.....	302
Glándulas salivales.....	303
Cáncer de tiroides .....	304
Sistema nervioso central .....	305
Radioterapia en enfermedad de Hodgkin.....	307
Radioterapia en mieloma múltiple .....	310
Radioterapia en cáncer pulmonar de células no pequeñas .....	311
Radioterapia paliativa .....	313
Radioterapia en cáncer pulmonar de células pequeñas .....	313
Cáncer de mama .....	314
Cáncer gástrico y vías biliares.....	318
Cáncer de esófago .....	319
Cáncer de páncreas y vías biliares .....	319
Cáncer de recto.....	320
Cáncer de canal anal.....	321
Cáncer de próstata.....	322
Cáncer de vejiga.....	324
Cáncer cérvico uterino.....	327
Melanoma maligno .....	329
Cáncer de piel .....	329
Radioterapia paliativa en emergencias oncológicas .....	331
Metástasis cerebrales.....	331

Compresión de médula espinal .....	331
Síndrome de vena cava superior.....	332
Sarcomas de tejidos blandos .....	332
Sarcomas óseos.....	334
Radioterapia en los tumores pediátricos .....	334
Neoplasias del sistema nervioso central (SNC) .....	334
Gliomas del tallo cerebral .....	336
Ependimomas.....	336
Tumores de la región pineal y tumores de células germinales .....	336
Tumor de Wilms (histología favorable) .....	336
Tumor de Wilms anaplásico .....	337
Neuroblastoma .....	337
Rabdomiosarcoma .....	338
Sarcoma de tejidos blandos (no rabdomiosarcoma).....	339
Sarcoma de Ewing .....	339
Leucemia linfoblástica aguda (LLA) .....	340
Leucemia mieloblástica aguda (LMA) .....	340
Linfoma de Hodgkin.....	340
Linfoma no Hodgkin.....	341
<b>VIII CAPÍTULO MANEJO DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSTICOS .....</b>	<b>341</b>
Introducción .....	341
Conceptos relacionados con los medicamentos .....	342
Estabilidad .....	342
Naturaleza del agente antineoplásico .....	342
Diluyente.....	342
Concentración de la solución .....	342
Tipo de recipiente .....	342
Condiciones ambientales: luz, temperatura .....	343
Política.....	343
Objetivo .....	343
Alcance.....	343
Justificación .....	343
Horario de funcionamiento .....	344
Recurso humano .....	344
Funciones del personal farmacéutico.....	345
Estructura física y equipamiento de una unidad de mezclas intravenosas (UMIV).....	349
Documentación necesaria .....	351
Funcionamiento de la UMIV .....	352
Procedimientos de manejo de citostáticos .....	354
Elaboración de mezclas intravenosas (IV) .....	355
Programas de formación y entrenamiento .....	370
Salud ocupacional .....	372
Exposición laboral a compuestos citostáticos .....	373
Procedimientos de actuación .....	374
Prevención y tratamiento de la extravasación.....	376

Clasificación de los citostáticos según su agresividad tisular después de una extravasación.....	380
Procedimientos administrativos.....	382
Controles .....	382
Cámara de flujo laminar vertical (CFLV).....	383
Filtros HEPA .....	384
Errores de medicación en quimioterapia.....	386
Documento de consenso español para la prevención de errores de medicación en quimioterapia .....	387
Factores que facilitan los errores de medicación en quimioterapia .....	388
Análisis de factores que pueden facilitar la aparición de errores de medicación.....	396
Control de calidad.....	399
Criterios y estándares en la manipulación de citostáticos.....	402
Documentación de la actividad de la UMIV.....	405

**N° 32650-S**

**EI PRESIDENTE DE LA REPUBLICA  
Y LA MINISTRA DE SALUD**

En uso de las facultades que le confieren los artículos 140 incisos 3) y 18) y 146 de la Constitución Política; 1, 2, 3 y 9 de la Ley N° 5395 de 30 de octubre de 1973, “Ley General de Salud”; 2 inciso ch) de la Ley N° 5412 de 8 de noviembre de 1973, “Ley Orgánica del Ministerio de Salud”,

**Considerando:**

1°—Que la salud de la población, es un bien de interés público tutelado por el Estado.

2°—Que el cáncer es uno de los más importantes problemas de Salud Pública en Costa Rica. Actualmente se diagnostica más de 7500 nuevos casos al año y es la segunda causa de muerte en el país. **Por tanto,**

DECRETAN:

**Artículo 1°**—Oficialícese para efectos de aplicación obligatoria en establecimientos de salud, públicos y privados, el “**Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica**”, según anexo al presente Decreto.

**ABEL PACHECO DE LA ESPRIELLA**

**Dra. María del Rocío Sáenz Madrigal**  
**Ministra de Salud**

**MANUAL DE NORMAS PARA EL TRATAMIENTO  
DE CÁNCER EN COSTA RICA**

**CONTENIDO**

INTRODUCCIÓN

• EPIDEMIOLOGÍA

Situación Actual del Cáncer en Costa Rica

I. CAPÍTULO: CIRUGÍA

• Mama

• Bibliografía

• Gástrico

• Gástrico incipiente

- Gástrico avanzado
- Bibliografía
- Urología
- Próstata
- Pene
- Urotelio
- Células Germinales de Testículo
- Riñón
- Vejiga.
- Bibliografía

## II. CAPÍTULO: ONCOLOGÍA MÉDICA

- Cabeza y Cuello
- Pulmón
- Mama
- Esófago
- Gástrico
- Páncreas
- Colon y Recto
- Cérvix
- Ovario
- Vejiga
- Bibliografía

## III. CAPÍTULO: ENFERMEDAD MALIGNA

### HEMATOLÓGICA ADULTOS

- Leucemia Aguda No Linfocítica
- Leucemia Promielocítica Aguda
- Leucemia Linfocítica Aguda
- Leucemia Mielocítica Crónica

- Linfoma de Hodgkin
- Linfoma No Hodgkin
- Linfoma Difuso de Células Grandes
- Linfoma del Manto
- Linfoma Folicular
- Linfoma Tipo Malt
- Linfoma /Leucemia de Burkitt
- Linfoma Linfoblástico
- Linfoma Linfocítico de Células Pequeñas
- Leucemia de Células Peludas
- Mieloma Múltiple
- Bibliografía

#### IV. CAPÍTULO: ENFERMEDAD MALIGNA HEMATOLÓGICA PEDIÁTRICA.

- Leucemia Aguda Infantil.
- Leucemia Linfoblástica Aguda
- Leucemia Mieloblástica Aguda
- Leucemia Promielocítica Aguda
- Bibliografía

#### V. CAPÍTULO: ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

- Tumores Sistema Nervioso.
- Linfoma No Hodgkin
- Enfermedad de Hodgkin
- Neuroblastoma y Otros Tumores Afines
- Tumor de Wilms
- Manejo de Niños con Rabdomiosarcoma y Otros Sarcomas
- Retinoblastoma
- Carcinoma de Nasofaringe

- Tumores de Células Germinales
- Osteosarcoma
- Tumores Primitivos Neuroectodérmicos Periféricos y Sarcoma de Ewing.
- Hepatoblastoma
- DOSIS de Quimioterapia.
- Bibliografía.

## VI. CAPÍTULO: ONCOLOGÍA NUTRICIONAL

## VII. CAPÍTULO: RADIOTERAPIA.

- Adultos
- Pediátrica.
- Cabeza, cuello y tiroides.
- Sistema nervioso central.
- Linfomas.
- Pulmonar de células no pequeñas.
- Mama.
- Gástrico y Vías Biliares.
- Recto.
- Próstata, Vejiga y Seminoma.
- Cérvico uterino y útero.
- Melanoma maligno.
- Radioterapia paliativa.
- Sarcoma de tejidos blancos.
- Tumores pediátricos.
- Tumor de Wilms.
- Tumor.
- Tumores Hematológicos.

## VIII. CAPÍTULO: MANEJO DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

## EPIDEMIOLOGÍA

## **Situación Epidemiológica del Cáncer en Costa Rica 1990-2003**

El cáncer es uno de los más importantes problemas de Salud Pública en Costa Rica. Según el Registro Nacional de Tumores de Costa Rica actualmente se diagnostica más de 7 500 nuevos casos cada año (si estos se distribuyeran uniformemente durante el año se podría afirmar que aproximadamente cada hora se diagnostica un caso de cáncer en el país).

En relación con la mortalidad el grupo de las neoplasias malignas ocupa el segundo lugar por todas las causas de muerte solo superado por las enfermedades del sistema circulatorio. El cáncer ocasiona más del 20% de todas las muertes.

En el año 2003 mueren 3 405 costarricenses a causa del cáncer. Si estos casos se distribuyeran uniformemente durante el año se podría afirmar que cada 3 horas muere un habitante por cáncer en el país.

- **Incidencia del cáncer en mujeres**

Con respecto a la tendencia en la incidencia de los principales tipos de neoplasias malignas en las mujeres, destaca en forma importante el cáncer de piel que durante toda la década de los noventa ocupó el primer lugar de incidencia.

Pero debido a un descenso en sus cifras de incidencia en el último bienio de los noventa y un aumento gradual del cáncer de mama sobretodo en el segundo quinquenio de esta década, el cáncer de mama en el año 2000 pasa a ocupar el primer lugar con un incremento porcentual en sus tasas de más del 45% en 10 años.

El tercer lugar fue ocupado en el primer quinquenio de los noventa por el cáncer invasor del cuello uterino, pero a partir de la segunda mitad de la década de los noventa el tercer lugar de incidencia es ocupado por el cáncer de estómago. El cáncer de colón ocupa el quinto lugar de incidencia.

- **Incidencia del cáncer en hombres**

Durante la gran mayoría de la década de los noventa el primer lugar de incidencia en los hombres ha sido ocupado por las neoplasias malignas de piel y estómago.

Sin embargo como se logra apreciar en la misma gráfica es vertiginoso el crecimiento que a lo largo de los noventa ha experimentado el cáncer de próstata. Precisamente es este tipo particular de cáncer el que ha experimentado el mayor crecimiento en sus tasas ajustadas de incidencia al pasar de 17,86 en 1990 a 45,10 en el año 2000 (un incremento porcentual en las tasas de más de 150%)

De esta forma la tendencia actual ubica a la neoplasia maligna de la glándula prostática en el primer lugar de incidencia en los hombres, seguido por el cáncer de piel y en tercer lugar el de estómago.

Con cifras muy inferiores a las ya presentadas se encuentran el cáncer de pulmón en cuarto lugar y el cáncer de colón en el quinto.

**INCIDENCIA:**

El cáncer de estómago que ha ocupado la mayoría del tiempo el primer lugar por muertes en mujeres fue desplazado al segundo lugar por las neoplasias malignas de la glándula mamaria. Este cambio se presentó en el año 2002. Queda esperar la tendencia que seguirá en los próximos años.

Un fenómeno similar al anterior se ha observado con las neoplasias malignas de cérvix y colón; en donde luego de que la mayor parte del tiempo el cáncer de cuello uterino ocupaba el tercer lugar por mortalidad es desplazado al cuarto lugar por el cáncer de colón en el año 2002. Y es que es evidente la tendencia creciente del cáncer de colón en las mujeres.

Para el quinto lugar vale la pena destacar que si bien es cierto es ocupada por la neoplasia maligna del pulmón, es muy estrecha su diferencia con otro tipo importante de cáncer el de hígado, que incluso en varios años a superado las muertes por cáncer de pulmón. Por lo anterior podríamos afirmar que el quinto lugar es compartido por estos dos tipos de cáncer.

- **Mortalidad por cáncer en hombres**

El cáncer que ocasiona la mayor cantidad de muertes en los hombres es el cáncer de estómago. Este tipo de cáncer a pesar de mostrar una franca tendencia al descenso (una reducción porcentual en las tasas de mortalidad de más del 35% en los 14 años que muestra la gráfica) sigue siendo el más importante en este género.

Sin embargo el cáncer de próstata que ha ocupado la mayor parte del tiempo el segundo lugar empieza a mostrar un acercamiento importante al cáncer gástrico (incluso ha mostrado un incremento porcentual en sus tasas de más del 50% desde inicios de los noventa hasta el año 2003).

En el tercer lugar las neoplasias malignas del pulmón han mantenido su posición constante a través del tiempo sin mostrar variaciones significativas.

En el cuarto y quinto lugar se ubican el cáncer de colón e hígado respectivamente.

## **I CAPÍTULO**

### **CIRUGIA**

- MAMA
- GÁSTRICO
- UROLOGÍA

### **CÁNCER DE MAMA**

#### **GENERALIDADES**

El cáncer en general es una enfermedad compleja y como tal su manejo debe ser realizado por un equipo multidisciplinario de especialistas que le brinden al paciente la mejor opción de tratamiento en forma efectiva.

El cáncer de mama continúa siendo una de las neoplasias malignas más frecuentes en el mundo, con una tendencia notable a aumentar su incidencia al prolongarse la expectativa de vida. Actualmente en Costa Rica el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia siendo superado únicamente por el cáncer de piel tipo no melanoma y el primer lugar en mortalidad superando al cáncer gástrico.

Debido a la existencia de programas de detección precoz, hoy se diagnostican más pacientes en estadio 1 y 2 que en décadas anteriores, pero aún se diagnostican pacientes en estadios avanzados de la enfermedad donde la probabilidad de curación es baja. Aunque en los países involucrados en este trabajo de consenso no existen registros de tumores adecuados sabemos que el número de los pacientes que se diagnosticaron en etapas avanzadas es muy elevado y que todavía no podemos hablar de un verdadero impacto de la detección precoz en masa, sobre este factor.

Se han identificado nuevos factores pronósticos que permiten aplicar modernos esquemas terapéuticos, basados en el empleo de técnicas quirúrgicas no mutilantes, complementadas con eficaces tratamientos adyuvantes (locorregionales y sistémicos). Simultáneamente se han modificado los conceptos referentes al tratamiento de las etapas avanzadas, en los cuales se aplican diversas modalidades terapéuticas, dado lo heterogéneo de este grupo de tumores en cuanto a su comportamiento biológico y químico.

### **Diagnóstico**

Recomendaciones del American CÁNCER Society (ACS) para conseguir este objetivo:

- Autoexamen de mama.

Se debe iniciar a los 20 años de edad, idealmente una semana después de la menstruación. En caso de no haber menstruación se escoge cualquier día fijo del mes para realizarlo.

- Examen clínico de la mama

Se recomienda empezar a la edad de 20 años, teniendo un examen clínico cada 3 años de los 20 a los 39 años edad y luego cada año a partir de los 40 años. Entre el 14 % y el 21 % de los cánceres de mama son detectados por esta modalidad.

Si el examen clínico detecta alguna anormalidad, a la paciente se le debe realizar una mamografía diagnóstica más que de screening.

- Mamografía

A pesar de la controversia actual con respecto al uso de la mamografía de screening, sobre todo en el grupo de 40 a 49 años, el beneficio de este estudio está bien establecido:

The American CÁNCER Society, the American College of Radiology y the American Medical Association recomiendan la mamografía anual empezando a los 40 años.

The Nacional CÁNCER Institute (NCI) y the United States Preventive Services Task Force recomiendan mamografía cada 1 ó 2 años a partir de los 40 años.

El examen físico y la mamografía son complementarios. La mamografía tiene una sensibilidad del 85 % - 90 % y de esta forma podría perder de un 10 % - 15 % de tumores clínicamente evidentes mientras que tiene la ventaja de detectar la mayoría de los casos de cáncer con un promedio de 2 años previo a la presentación de algún síntoma o signo clínico perceptible.

- **Ultrasonido**

La sensibilidad de la mamografía disminuye cuando el tejido mamario es denso. Han habido reportes en la literatura con respecto al ultrasonido mamario de screening, sin embargo se necesitan más estudios para dar validez a esos resultados.

El ultrasonido es un complemento importante de la mamografía, sobre todo como ya se mencionó en las mamas densas y es el estudio de elección en las pacientes menores de 40 años.

También puede usarse para determinar si una lesión mamográfica es sólida o quística y si el quiste es simple o complejo.

Por otra parte en los últimos años ha adquirido gran importancia para la realización de biopsias percutáneas de lesiones mamarias no palpables y las tasas de seguridad reportadas con esta técnica son comparables a las tasas obtenidas con las biopsias estereotáxica y quirúrgica.

### **Anatomía (Incluye ICD)**

#### **Subregiones:**

1. Pezón (174,0)
2. Porción central de la mama (174,1)
3. Cuadrante superior interno (CSI) (174,2)
4. Cuadrante inferior interno (CII) (174,3)
5. Cuadrante superior externo (CSE) (174,4)
6. Cuadrante inferior externo (CIE) (174,5)
7. Axila (174,6)

Regiones ganglionares: grupos ganglionares regionales:

- Axilares (ipsilaterales) e interpectorales (de Rotter)
8. Nivel I (axila baja): ganglios laterales que están al borde lateral del pectoral menor.
  9. Nivel II (axila media): ganglios situados entre el borde lateral y medial del pectoral menor, así como los interpectorales de Rotter.
  10. Nivel III (axila apical): ganglios ubicados en el borde medial del pectoral menor; incluye los designados como subclavicular, infraclaviculares o apicales. (Los ganglios intramamarios se codifican como axilares).

- Mamaria interna (epsilateral): ganglios localizados en los espacios intercostales, a lo largo del esternón en la fascia endotorácica.

## Histopatología

Clasificación histológica de los tumores malignos de la mama (OMS).

### 1. No invasivos

#### 1.1 Carcinoma Intraductal

#### 1.2 Carcinoma Intraductal con enfermedad de Paget

#### 1.3 Carcinoma Lobulillar In Situ.

### 2. Carcinoma Invasivo.

#### 2.1 Carcinoma ductal infiltrante.

#### 2.2 Con enfermedad de Paget

#### 2.3 Carcinoma ductal infiltrante con predominio de componente intraductal.

#### 2.4 Carcinoma lobulillar Infiltrante

#### 2.5 Carcinoma Medular

#### 2.6 Carcinoma Mucinoso

#### 2.7 Carcinoma papilar Invasivo

#### 2.8 Carcinoma Tubular

#### 2.9 Carcinoma Adenoide Quístico

#### 2.10. Carcinoma secretor. (Juvenil)

#### 2.11. Carcinoma apocrino

#### 2.12. Carcinoma con Metaplasia

#### 2.13 Carcinoma con Células Gigantes Tipo Osteoblastos

#### 2.14. Carcinoma Hipersecretor Quístico con Invasión

#### 2.15. Carcinoma con Diferenciación endocina

#### 2.16. Carcinoma Rico en Glicógeno

#### 2.17. Carcinoma con producción de lípidos

#### 2.18. Carcinoma Cribiforme Invasor

Presentación clínica inusual asociado a carcinoma.

1. Carcinoma inflamatorio
2. Carcinoma en el embarazo y la lactancia
3. Carcinoma oculto presentándose con metástasis de linfáticas a ganglios axilares.
4. Carcinoma de tejido mamario ectópico.
5. Carcinoma en hombre y carcinoma en niños.

TUMORES MALIGNOS DE TEJIDO CONECTIVO Y COMPONENTE EPITELIAL.

I- Cistosarcoma phlodes maligno.

II- Tumores misceláneos

A-Tumores mesenquimáticos malignos:

1. Angiosarcoma
2. Fibrosarcoma
3. Leiomiosarcoma
4. Condrosarcoma
5. Osteosarcoma
6. Hemangiopericitoma
7. Dermatofibrosarcoma protuberans.

I.-Tumores de la piel de la mama.

- a. Melanoma maligno del pezón.
- b. Carcinoma de células escamosas del pezón.
- c. Carcinoma basocelular del pezón.

II.- Tumores de la piel y hematopoyeticos.

1. Linfoma no Hodgkin
2. Plasmocitoma
3. Infiltración por leucemia
4. Enfermedad de Hodgkin

Evaluación

A) Anamnesis: se realiza para conocer antecedentes familiares de cáncer de mama, antecedentes patológicos personales de enfermedades previas de la mama (cáncer de mama previo o condición fibroquística de la mama), así como presencia de los síntomas actuales (nódulo de mama, dolor, descarga por el pezón) y su tiempo de aparición. Es importante la historia ginecológica de la paciente: edad de la menarquia, menopausia, paridad y edad del primer parto, así como lactancia, uso de anticonceptivos orales y terapia del reemplazo hormonal.

## Factores de riesgo

- Género
- Edad
- Grupo étnico
- Antecedente personal de cáncer de mama
- Antecedente familiar de cáncer de mama
- Menarca a edad temprana (primera menstruación antes de los 12 años)
- Menopausia tardía (después de los 50 años)
- Nuliparidad
- Enfermedad proliferativa de la mama
- Uso de hormonas exógenas
- Obesidad
- Alcohol
- Dieta alta en grasas
- Exposición a la radiación

B) Examen Físico: se realiza examen de ambas mamas (y regiones axilar y supraclavicular) que incluye: examen de la mama afectada (inspección y palpación, con la paciente sentada y en decúbito supino) para precisar las características del tumor como son: tamaño en cm. (Recordar la multiplicación de los diámetros, nunca la suma), consistencia, contornos, sensibilidad, superficie, localización por cuadrantes, movilidad, alteraciones de la piel, areola y pezón. Descarga por el pezón (si es unilateral o bilateral, espontánea o provocada, y sus características: serosa, serohemática, hemática). Presencia de ganglios axilares y en la fosa supraclavicular (FSC) y sus características, tales como: tamaño, número, consistencia, movilidad; precisando si están fijos entre sí o a la pared torácica. Examen general para buscar la presencia de la metástasis a distancia.

## C) Exámenes complementarios:

Las guías de la Nacional Comprehensive CÁNCER Network (NCCN) (20) recomiendan:

- Laboratorio: Hemograma completo, pruebas de función hepática.
- Revisión histopatológica
- Estudio de receptores hormonales y Her-2
- Gabinete:
- Mamografía diagnóstica bilateral y en caso necesario ultrasonido de mama.
- Radiografía de tórax
- Gamagrafía ósea. Indicada en estadios I – II solo si hay síntomas localizados o fosfatasa alcalina elevada. Está indicada en estadios III – IV aun en pacientes asintomáticas.
- Ultrasonido de abdomen. En estadios I – II es opcional y está indicada en casos de fosfatasa alcalina elevada. Está indicada en estadios III – IV aun en pacientes asintomáticas.
- Resonancia magnética de la mama en casos de cirugía conservadora para evaluar extensión exacta de la enfermedad. Es opcional.

Métodos para la toma de biopsia:

Biopsia por aguja fina (BAAF). Se realiza con agujas de calibre 22-26 Gaguee

Falsos (+) 0 - 2.5 % (0.7% en manos expertas)

Falsos (-) 3 - 27 % (3 - 9% en manos expertas)

Sirve como guía para orientar una sospecha clínica de cáncer. El material que se obtiene es muy escaso y no es posible realizar estudio de receptores hormonales y He- 2. Es un estudio citológico, no histológico. Asimismo aplicada a lesiones no palpables o sencillamente mínimas, ya sea por medio de ultrasonido o estereotaxia obtiene muy escaso resultado, lo que se ve agravado si se utiliza en equipo de estereotaxia, dado que solo puede obtenerse material mediante el aspirado y la aplicación de rotación axial.

Estereotaxia. Con la reducción de dimensiones de las lesiones mamarias que se detectan susceptibles de biopsia, aparecieron los primeros problemas de la BAAF. La punción aspiración seguía teniendo rendimiento en tumores palpables, pero cada vez se hacían más frecuentes las lesiones mínimas en que una BAAF negativa no permitía asegurar que la lesión no existiera.

Para guiar la punta de la aguja surge la necesidad de objetivar la lesión mediante mamografía y aplicar un sistema de localización basado en la triangulación en sus tres ejes X, Y y Z con un margen mínimo de error (inferior a 2 mm) en que debe ubicarse una lesión.

Estos equipos se utilizan en la actualidad para guiar cualquier tipo de intervencionismo radiológico, tanto en colocación de guías metálicas, como en biopsias percutáneas con aguja gruesa.

Biopsia por aguja gruesa (BAG). Surgió como una alternativa a la BAAF para las lesiones milimétricas en las que por tener que localizarlas por estereotaxia, el rendimiento se había vuelto muy escaso. Se utilizan agujas de corte tipo Tru-cut con calibre de 14-18 Gauge, tiene valores predictivos superponibles a la biopsia quirúrgica (16,22) (valor predictivo positivo del 100%, negativo del 95%) hace que pueda equipararse a la biopsia quirúrgica incisional o excisional.

Mamotomo. Se trata de un sistema similar al de la aguja gruesa, en que además se aplica una presión negativa (aspiración) , lo que favorece que las muestras sean ligeramente superiores en longitud a las obtenidas por las agujas gruesas. Esta técnica se ha combinado con un mayor calibre que el de las agujas (11 – 14 G), lo que permite incluso la colocación de clips metálicas para guía de colocación de alambres como guía quirúrgica en un segundo tiempo.

Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI). Este instrumento permite obtener un único cilindro de tejido mamario de gran tamaño, encontrándose disponible la cánula de biopsia en 4 calibres diferentes: 5,10,15 y 20 mm. Se trata en realidad de una cirugía menor bajo control esterotáxico. De hecho es realizada mayoritariamente por cirujanos, ayudados por radiólogos para la localización esterotáxica.

Biopsia quirúrgica guiada con arpón. Continúa siendo el método de referencia para obtener un estudio histológico de las lesiones no palpables de la mama. Dado que permite en ocasiones la extirpación completa y no fragmentada de la lesión mamaria, con la posibilidad de poder evaluar los márgenes en el espécimen, este tipo de biopsia tiene también valor terapéutico en casos malignos. Los inconvenientes son su excesiva agresividad, ya que a menudo requiere de ingreso, anestesia general y deja defectos estéticos permanentes, además de su alto costo. A pesar de que la cirugía es el sistema de biopsia mamario de referencia, no está exento de resultados insuficientes (ausencia de la lesión en el espécimen) y falsos negativos. Así, en una serie reciente de Jackman sobre 280 lesiones no palpables, la biopsia resultó fallida en 7 casos (2.5 %) y todos los casos fallidos correspondieron con microcalcificaciones y de tamaño inferior a 10 mm.

Localización de lesiones ocultas radioguiadas (roll). Esta técnica consiste en inyectar en el interior de la lesión mamaria una solución de partículas coloidales marcadas con un medio radioactivo. Estas partículas coloidales deben tener un diámetro grande ya que es necesario que no se desplacen del sitio de inoculación y lo que usualmente se utiliza son macroagregados de albúmina; por otra parte el medio radioactivo utilizado es el técnico.

La inoculación se hace bajo control estereotáxico en caso de microcalcificaciones o ecográfico en caso de nódulos.

Con la ayuda de la sonda captaste de radioactividad se identifica la lesión y es posible su resección.

Desde el punto de vista quirúrgico, la utilización de la ROLL permite la resección precisa de la lesión.

Biopsia insicional. Es aquel procedimiento en que se reseca una porción muy pequeña pero a la vez representativa de la lesión mamaria.

Biopsia excisional. Es aquel procedimiento en que se reseca completamente la lesión mamaria.

Biopsia por congelación. (Transoperatoria). Se realiza una biopsia insicional en el mismo momento en que se planea realizar el procedimiento quirúrgico definitivo. Es importante que la paciente esté enterada y dé su consentimiento con respecto al procedimiento que se tiene pensado realizar.

## ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA PIEZA QUIRÚRGICA.

Macroscópico:

- Medir el tamaño del tumor o tumores.
- Si se realizó tumorectomía, dar cortes seriados a la misma distancia. Deberá informarse sobre: presencia de multifocalidad, presencia del tumor y estado de los ganglios.

Es importante mencionar que antes de hacer cualquier corte, se debe teñir toda la pieza quirúrgica con tinta china.

**Microscópico:**

Tipo histológico, grado de diferenciación nuclear, polimorfismo, necrosis, propagación intraductal, invasión vascular, linfática y perineural. Extensión del componente intraductal extensión (CIE). Existencia de micrometástasis ganglionares, ruptura capsular, invasión de la grasa periganglionar.

El patólogo debe definir el grado de diferenciación tumoral según el índice de Scarff-Bloom-Richardson:

- Formación de túbulos:
- Formación de túbulos en 75% del tumor.
- Formación de túbulos en 10-75% del tumor
- Formación de túbulos en menos del 10% del tumor
- Debe tenerse en cuenta el aspecto del tumor en su totalidad).

Pleomorfosis nuclear:

- Núcleos con variación mínima de tamaño y forma
- Núcleos con variación moderada de tamaño y forma
- Núcleos con variación marcada de tamaño y forma.

Conteo de mitosis:

- Entre 0-5 mitosis por campo
- Entre 6-10 mitosis por campo
- Más de 10 mitosis por campo

(El conteo debe realizarse en al menos 10 campos a gran aumento en la periferia del tumor, sin tener en cuenta las áreas poco preservadas).

**Agrupamiento según el puntaje (graduación):**

Grado I: Entre 3-5 puntos.

Grado II: Entre 6-7 puntos.

Grado III: Entre 8-9 puntos.

<b>Grado</b>	<b>Grado histológico</b>	<b>Grado nuclear</b>	<b>Índice micótico</b>
I	Túbulos bien desarrollados	Diferenciados Uniformidad en tamaño y tinción cromática	0-5 mitosis/campo (gran aumento)
II	Formación tubular moderada	Variación moderada en	6-10 mitosis/campo forma y tamaño.
III	Formación tubular ligera o ausente. Sábanas de células	Marcado pleoformismo con gran variación de forma y tamaño.	Más de 10 mitosis/campo.

## **\*Objetivo x 25**

### **Puntaje:**

Grado I: 3-5 puntos

Grado II: 6-7 puntos

Grado III: 8-9 puntos

### **Otros estudios según la disponibilidad:**

- Receptores hormonales (RH)
- Receptores de estrógenos (RE)
- Receptores de progesterona (RPG)
- Marcadores tumorales
- CA 15.3
- Catepsina
- Citometría de flujo (fracción en fase S y ploidia.
- HER-2 Iney INMU NOHISTOQUIMICA-FISH.

Manejo del ganglio centinela en los Laboratorios de Patología.

#### 1. Definición:

Es el ganglio linfático que tiene la mayor posibilidad de albergar una diseminación metastásica inicial (o temprana). Su examen o estado histopatológico es un reflejo fiel del resto de los ganglios linfáticos regionales.

#### 2. Técnicas de manejo del ganglio centinela.

El laboratorio de patología debe contar con personal entrenado en la técnica de procesamiento del espécimen, manejo de inmunohistoquímica e interpretación de los hallazgos histológicos para poder llevar a cabo el procedimiento y obtener un resultado satisfactorio.

#### 3. Materiales:

Equipo de microtomía para congelación (Criostato)

Compuesto de base de glicoles y resinas solubles en agua para montar tejido congelado.

Nitrógeno líquido

Alcohol isopentano

Citoqueratina EPOS Anti-cytoqueratinas /HRP, Dako, Copenhagen, Denmark)

Laminillas sialinizadas

Bateria de tinción rápida hematoxilina ecosina.

Medio de montaje.

#### 4. Procesamiento del espécimen:

El ganglio linfático debe recibirse en fresco sin medio de fijación ni otros líquidos para transporte de especímenes. Una vez recibido el ganglio, el patólogo procede a:

Disecar grasa periganglionar

- a. Seccionar el ganglio en dos mitades
- b. Congelar con nitrógeno líquido sumergido en alcohol isopentano.
- c. Montar en el microtomo
- d. Realizar 15 pares de secciones de 4 micras a intervalos de 50 micras.
- e. Del tejido residual realizar cortes a intervalos de 100 micras hasta completar el muestreo.
- f. De cada par de secciones teñir una con HE si es negativa; la otra sección se tiñe con Citoqueratina (EPOS Anti-cytoqueratins/HRP, Dako, Copenhagen, Denmark).

#### 5. Método de Inmunohistoquímica.

#### 6. Manejo de ganglio linfáticos de contenido axilar posterior a ganglio centinela:

Los ganglios restantes correspondientes al contenido axilar son disecados.

- a. Mayores de 0,5 cm son seccionados.
- b. Menores de 0,5 cm incluidos enteros
- c. Se obtienen tres secciones con H&E a diferentes niveles 100 y 500 micras.

#### 6. Problemas diagnósticos.

Los factores que influyen en el problema diagnóstico y que pueden ocasionar los falsos negativos se ven principalmente durante el corte por congelación del espécimen. Dentro de estos factores se debe tomar en cuenta:

- a. Factores del técnico.
- b. Destreza del técnico
- c. Pérdida de tejido
- d. Problemas de reconocimiento e interpretación por el patólogo.

El mapeo linfático requiere un trabajo multidisciplinario que involucra la oncología, la medicina nuclear y la patología.

Para las instituciones donde están accesibles estas especialidades, la implementación de esta técnica puede llegar a ser difícil pero no imposible.

#### Marcaje de la pieza quirúrgica

El Cáncer, es necesario insistir, debe ser de Manejo Multidisciplinario y como tal es importante que el cirujano suministre información al patólogo sobre la lesión a estudiar, es decir: edad de la paciente, mama afectada, cuadrante afectado, tamaño clínico de la lesión, si hay antecedente de biopsias previas y sus respectivos reportes, etc.

Una vez obtenida la pieza quirúrgica a estudiar, es sumamente importante marcarla para orientar el análisis del médico patólogo.

Si la pieza extraída es una biopsia de una lesión no palpable (ya sea nódulo o microcalcificaciones), es muy importante marcar los márgenes con clips de plata y tomar una radiografía de la pieza quirúrgica para confirmar la presencia de la lesión. Esta radiografía también debe ser enviada al patólogo para que él pueda saber cuáles son los márgenes marcados y orientarse para dar el reporte. Se debe marcar con clips de plata para que sean visibles en la radiografía ya que los hilos no lo son.

El marcaje se puede realizar de la siguiente manera:

- 1 clip margen superior
- 2 clips margen medial
- 3 clips margen inferior

Si la pieza extraída es el resultante de una cirugía conservadora, esta se debe orientar con hilos de seda. Es importante hacer mención de cual cuadrante proviene la pieza.

Se colocan las sedas en los diferentes márgenes de la siguiente forma:

- 1 seda margen superior
- 2 sedas margen medial
- 3 sedas margen inferior

De esta forma se sobreentiende que el margen no marcado es el externo.

En el caso de cuadrantectomías el margen superficial lleva una elipse de piel que lo identifica, sin embargo si se trata de una resección amplia se marca ese margen superficial con 4 sedas para que no se confunda con el margen profundo.

- Si la pieza corresponde a una Mastectomía simple, se debe marcar con seda uno de los márgenes, usualmente el superior y el margen axilar.
- Si la pieza es una Mastectomía Radical Modificada en la cual está adherido el contenido axilar, se deben marcar los niveles ganglionares de la siguiente manera:
  - 1 seda I nivel axilar
  - 2 sedas II nivel axilar
  - 3 sedas III nivel axilar

Es importante siempre identificar el ganglio interpectoral (Ganglio de Rotter) y si está presente enviarlo por separado.

Recomendaciones de American Joint Committee on CÁNCER (AJCC)

Sistema de estadiaje TNM para cáncer de mama

### **CÁNCER DE MAMA ESTADIO 0**

Tis (CDIS) Carcinoma Ductal in situ.

Tis (CLIS) Carcinoma Lobulillar in situ.

Tis (Paget) Enfermedad de Paget del pezón sin tumor asociado.

Nota: Enfermedad de Paget asociada con tumor, se clasifica de acuerdo con 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 no más de 0.5 cm en su mayor Dimensión.
T1b	Tumor mayor de 0.5 cm pero no más de 1 cm en su diámetro Mayor.
T1c	Tumor mayor de 1 cm pero no más de 2 cm en su diámetro Mayor.
T2	Tumor de más de 2cm pero no más de 5cm en su diámetro Mayor.
T3	Tumor de más de 5 cm en su diámetro mayor.
T4	Tumor de cualquier tamaño, con extensión directa a la pared Del torác o a la piel.
T4a	Extensión a la pared del tórax, no incluye los músculos Pectorales.
T4b	Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la Mama o nódulos satélites en la piel confinados a la misma Mama.
T4c	Ambos T4a y T4b.
T4d	Carcinoma inflamatorio de la mama.

## NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

Nx Nódulos linfáticos regionales no pueden ser medidos (por ejemplo:

Previamente resecaados)

N1 Metástasis móviles o nódulos linfáticos axilares ipsilaterales.

N2 Metástasis en nódulos linfáticos axilares ipsilaterales fijos o unidos entre si o en clínicamente aparentes nódulos de la cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis a los nódulos linfáticos axilares clínicamente evidentes.

N2a Metástasis en los nódulos linfáticos axilares ipsilaterales fijos. Unos a otros o a otras estructuras.

N2b Metástasis en solo clínicamente aparentes nódulos linfáticos de La cadena mamaria interna ipsilateral, en ausencia de nódulos Linfáticos axilares ipsilaterales.

N3 Metástasis en nódulos linfáticos infraclaviculares ipsilaterales con o sin Compromiso de los nódulos linfáticos axilares o en clínicamente aparentes Metástasis a los nódulos linfáticos axilares o metástasis en nódulos linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin compromiso de los nódulos axilares o de la cadena mamaria interna.

N3a Metástasis a nódulos linfáticos infraclaviculares ipsilaterales.

N3b Metástasis a nódulos linfáticos de la cadena interna ipsilateral Y nódlos linfáticos axilares.

N3c Metástasis en nódulos linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

## METASTASIS A DISTANCIA (M)

Mx Metástasis a distancia no pueden ser medidas.

M0 No evidencia de metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

## ESTADIAJE.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio 1	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
Estadio IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio VI	Cualquier T	Cualquier N	M1

## CARCINOMA DUCTAL IN SITU (CDIS)

Se define como la transformación neoplásica de las células epiteliales de revestimiento de los ductos galactóforos sin ruptura de la membrana basal, y por tanto sin afectación estromal. Las células del carcinoma intraductal no invaden los tejidos (están atrapadas en el interior de los ductos). Esta incapacidad para sobrepasar la membrana basal obliga a las células a proliferar por el interior de los ductos hasta la periferia de la glándula. Por esta razón, y por definición, el CDIS no es capaz de metastatizar en los ganglios axilares: riesgo metastásico teórico 0%.

Con el incremento en el uso de la mamografía de screening, la incidencia de carcinoma ductal in situ se ha elevado por un factor de 10 en las dos últimas décadas, de 4800 casos en 1983 a más de 50000 casos diagnosticados anualmente en los Estados Unidos. El CDIS cuenta con el 20 % de todos los cánceres detectados por screening en los Estados Unidos.

Antes del incremento en el uso de la mamografía de screening, el CDIS era diagnosticado después del hallazgo de una masa palpable en la mama, secreción sanguinolenta por el pezón o después del diagnóstico de enfermedad de Paget del pezón. En contraste, actualmente el 90 % de los CDIS son diagnosticados mientras están clínicamente ocultos por medio de la detección mamografía de microcalcificaciones (en el 76 % de los casos), distorsiones del parenquima (11%) o ambas (13 %).

La labor crucial del patólogo es distinguir CDIS de carcinoma invasor. La clasificación patológica de CDIS está basada en:

- Grado nuclear de las células tumorales (bajo, intermedio, alto).
- Patrón arquitectural o crecimiento de tumor (sólido, papilar, micropapilar o cribiforme)
- Presencia o ausencia de comedonecrosis.

Lesiones de alto grado y lesiones asociadas con comedonecrosis son asociadas con mayor riesgo de recurrencia después de cirugía conservadora.

El crecimiento discontinuo dentro del sistema ductal de la mama y la naturaleza irregular de las microcalcificaciones asociadas hacen la extensión del CDIS difícil de determinar. El CDIS se origina de una simple estructura glandular pero puede diseminarse dentro de la mama a través del sistema ductal

Dos tercios de las pacientes con CDIS de grado intermedio – bajo tienen enfermedad multifocal, caracterizado por crecimiento intraductal discontinuo con espacios de 1 cm o más entre focos de tumor. En contraste, las lesiones de alto grado tienden a ser continuas, no presentando en la gran mayoría de los casos espacios mayores de 5 mm. Debido a la diseminación discontinua del CDIS a través del sistema ductal, el uso de vistas mamografías estándar puede subestimar la extensión de la lesión, especialmente en los casos de tumores de grado bajo – intermedio. Así las radiografías de magnificación del sitio afectado son mandatorias.

El CDIS puede estar asociado con microinvasión oculta (componente invasor que no excede 0.1 cm de diámetro). Tales casos son clasificados como Cáncer de mama microinvasor y son tratados de acuerdo con los lineamientos para enfermedad invasiva.

La **microinvasión oculta** es más frecuente en:

- Pacientes con CDIS que son mayores de 2.5 cm.
- Presentación como masa clínicamente palpable o secreción sanguinolenta por el pezón.
- CDIS de alto grado o comedonecrosis.

Actualmente existe consenso en tratar el CDIS conservadoramente con buen resultado estético y mínimo riesgo de recidiva invasiva o intraductal. No obstante una minoría de mujeres (no más del 25 %) precisa una Mastectomía.

## Márgenes Patológicos en el CDIS

- Márgenes mayores de 10 mm son aceptados como ampliamente negativos.
- Márgenes menores de 1 mm se consideran positivos.
- Márgenes entre 1 – 10 mm. No hay suficientes datos para hacer afirmaciones definitivas en este grupo en cuanto a comportamiento a seguir. Se consideran aceptables.

Los factores que han sido reportados consistentemente en tener influencia sobre la recurrencia local después de cirugía conservadora en el CDIS, son:

- Tamaño del tumor
- Amplitud de los márgenes de resección
- Grado nuclear
- Presencia o ausencia de comedonecrosis

El índice pronóstico de Van Nuys original fue introducido en 199 y es un algoritmo basado en los cuatro factores mencionados previamente. Se utiliza como un predictor de recurrencia local después de cirugía conservadora para CDIS.

A cada factor se le asigna un valor como se detalla a continuación.

Tabla # 1. Factores involucrados y puntaje según el Índice Pronóstico de Van Nuys.

Puntaje Características histopatológicas	Tamaño (mm)	Amplitud de márgenes (mm)	
1 Grado I – II sin necrosis	<15	>10	
2 I – II con necrosis	16-40	01-sep	Grado
3 con o sin necrosis	>41	< 1	Grado III c

Para cada tumor, el índice pronóstico de Van Nuys tiene un rango de 3 - 9 que es calculado por la cuantificación de cada uno de los factores. De esta forma se establecen 3 subgrupos de pacientes en donde cada subgrupo tiene un riesgo de recurrencia a 5 años y además es una guía para determinar el manejo posterior de la paciente.

Tabla.2. Riesgo de recurrencia y manejo de acuerdo con el Índice de Van Nuys

Score	Riesgo de recurrencia a 5 años	Tratamiento
3 – 4	Bajo	Cirugía Conservadora sola
5 – 7	Moderado	Cirugía Conservadora + radioterapia
8 – 9	Alto	Mastectomía

Ninguna disección sobre los ganglios linfáticos axilares o biopsia del ganglio centinela se requiere **rutinariamente** en pacientes con CDIS. Sin embargo la biopsia del ganglio linfático centinela puede ser usado en pacientes seleccionadas con alta probabilidad de Cáncer Invasivo oculto como son:

- a. Sospecha de microinvasión oculta.
- b. Evidencia de perfección linfovascular en la revision patológica.
- c. Pacientes con CDIS extenso que requerirán Mastectomía ya que la biopsia del ganglio linfático centinela no podrá ser hecha después si el tumor invasor es identificado.

## Tratamiento

El manejo estándar del CDIS consiste en el trabajo coordinado de un **grupo multidisciplinario** que incluye radiólogos, cirujanos, patólogos, médicos oncólogos y médicos radioterapeutas. Si no se cuenta con estos recursos en un centro hospitalario, no es recomendable el manejo de la enfermedad neoplásica.

- El manejo quirúrgico varía desde la cirugía conservadora (resección amplia) hasta la Mastectomía.
- Ninguna disección de los ganglios linfáticos axilares o biopsia del ganglio linfático centinela está indicada de **rutina**.
- En los casos de **alto riesgo** de enfermedad invasiva y en los casos en los que se realiza Mastectomía se debe realizar disección axilar del primer nivel o en su lugar biopsia del ganglio centinela. Si se documentan ganglios positivos en cualquiera de los 2 procedimientos se debe hacer disección axilar completa (3 niveles)
- La radioterapia no está indicada después de Mastectomía.  
En la cirugía conservadora se administra en forma rutinaria para reducir el riesgo de recurrencia ipsilateral.
- Hormonoterapia a base de Tamoxifeno 20 mg/día por 5 años después de cirugía conservadora y radioterapia para reducir el riesgo de recurrencia ipsilateral y enfermedad contralateral
- No hay indicación para la quimioterapia en el CDIS.
- La recurrencia local después de cirugía conservadora de la mama y radioterapia son generalmente tratadas con Mastectomía. Pacientes seleccionadas con recurrencia local quienes no han recibido previamente radioterapia, pueden ser candidatas para excisión local y radioterapia.

Pacientes con CDIS recurrente tienen un excelente pronóstico, con menos del 1 % de riesgo de posterior recurrencia después de Mastectomía de rescate. Pacientes con recurrencia invasiva después de cirugía conservadora para CDIS tienen un pronóstico similar a aquellas con Cáncer de mama en estadio temprano, con 15 % - 20 % de riesgo de metástasis a 8 años

La sobrevida con Mastectomía simple versus cirugía conservadora más radioterapia son equivalentes

## **CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU (CLIS)**

La verdadera incidencia del CLIS es desconocida por la carencia de signos clínicos y mamográficos.

Es un hallazgo microscópico incidental en tejido mamario removido por otra razón.

Es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de Cáncer de mama invasor.

La mayoría de los carcinomas que se desarrollan en mujeres con CLIS son carcinomas ducales invasivos y no carcinomas lobulillares invasivos.

La incidencia de bilateralidad es del 70 %.

### **Tratamiento**

- El tratamiento preferido del CLIS puro es la observación. \*
- Mastectomía bilateral con o sin reconstrucción puede ser considerada en circunstancias especiales como una opción para pacientes altamente motivadas por esta elección.
- No hay indicación para radiación o tratamiento sistemático en el CLIS.
- Tamoxifeno 20 mg / día por 5 años está asociado con aproximadamente un 56 % en la reducción del riesgo de Cáncer Invasivo.

La observación es la opción preferida porque el riesgo de desarrollar Cáncer invasor es bajo (21 % a los 15 años) y la histología del Cáncer invasor tiende a ser de buen pronóstico y las muertes por ese segundo Cáncer invasor son inusuales en mujeres apropiadamente vigiladas.

## **ENFERMEDAD DE PAGET DEL PEZÓN SIN TUMOR ASOCIADO**

La enfermedad de Paget es una manifestación de un Cáncer de mama subyacente que puede ser invasor o no invasor.

Existen dos posibilidades terapéuticas:

### **Paget in situ:**

- Resección amplia, incluido el complejo areola – pezón.
- Radioterapia.
- Tamoxifeno 20 mg / día por 5 años

### **Enfermedad de Paget con tumor subyacente**

- Se tratara de acuerdo con el TNM de tumor

Antes de exponer el tratamiento del **Cáncer de Mama Infiltrante** en nuestro medio, es importante hacer mención sobre las bases científicas del tratamiento conservador.

### **Concepto**

El tratamiento conservador es aquel que asocia una cirugía limitada a una parte de la mama (tumorectomía, cuadrantectomía) y a la irradiación de esta en su totalidad

## Finalidad

- Conservar el órgano pero no su función
- Conseguir un control local del tumor satisfactorio y similar al proporcionado por la Mastectomía.
- Preservar la estética
- Evitar los efectos psicológicos desfavorables de la Mastectomía.

## Bases científicas

El 85% de las neoplasias de mama se manifiestan en forma de nódulo o tumoración, ya en forma de núcleo estrellado o de masa multinodular. Pese a ello son frecuentes la multicentricidad (múltiples focos de carcinoma invasivo o in situ en diferentes cuadrantes) o multifocalidad (en el mismo cuadrante). La incidencia de estos fenómenos es dispar según los diversos autores, pero oscila entre un 13% y 75% de los casos. La localización de los focos es:

2/3 en la vecindad del tumor clínico

1/3 en otros cuadrantes

Veronesi halla que la probabilidad de dejar células CÁNCEROSAS residuales disminuye con la distancia, de forma que pasa de un 57% a 1 cm a 17% a 3 cm de la periferia del nódulo clínico.

También se relaciona el volumen tumoral con el riesgo de focos múltiples neoclásicos en forma directamente proporcional. La multicentricidad microscópica es rara, siendo la mayoría de focos microscópicos.

Según datos de Nielsen, la tumorectomía aislada extirpa toda la neoplasia en 1/3 de los pacientes y la cuadrantectomía en 2/3.

En consecuencia, tanto los hallazgos patológicos como el índice de recidivas observado es un tratamiento oncológicamente insuficiente e inadecuado.

La mortalidad del cáncer de mama viene causada por la diseminación metastásica a distancia, principalmente a hueso, hígado, pulmón y cerebro. El tratamiento conservador no altera el riesgo de M1 y la supervivencia es idéntica a la Mastectomía.

Por consiguiente la finalidad del tratamiento local es exclusivamente el control local y la práctica de la Mastectomía no se puede justificar en razón de la supervivencia ni de que mejore el pronóstico de la paciente.

El carcinoma de mama es una neoplasia de radiosensibilidad moderada. Las dosis de radiación necesarias para esterilizar un foco tumoral son crecientes en razón de su volumen, de forma que 50 Gy destruyen el 90% de focos subclínicos. Masas tumorales de 1 a 3 cm precisan dosis de alrededor de 70-80 Gy.

Las dosis altas de radioterapia tienen un efecto desfavorable sobre el resultado estético, con riesgo de fibrosis, acromia, telangiectasias, etc.

De todo ello se deduce:

- La exeresis del tumor macroscopico permite reducir las dosis de radioterapia y por lo tanto mejorar el resultado estético y de control local.
- Con dosis tolerables la radioterapia es capaz de destruir los focos residuales subclínicos en un número de 90% de los casos. Estos focos son de células proliferativa y bien oxigenadas, que son las más radiosensibles.

Hoy en día la edad, la localización y la histología no son causa de exclusión, al igual que la presencia de ganglios axilares palpables. Sí es importante que el volumen mamario sea suficiente para obtener una cirugía correcta.

### **Contraindicaciones para cirugía conservadora de mama:**

#### **Absolutas**

- Previa radioterapia a la mama o a la pared del tórax
- Embarazo
- Microcalcificaciones de aspecto sospechoso o malignas difusas
- Enfermedad multicéntrica
- Márgenes patológicos positivos
- Pacientes en quienes a pesar de múltiples intentos no es posible obtener márgenes negativos.
- La no disponibilidad de recursos para radioterapia.

#### **Relativas**

- Enfermedad multifocal que requiere dos o más incisiones quirúrgicas separadas.
- Enfermedad del tejido conectivo activa que involucra la piel (especialmente esclerodermia y lupus).
- Tumores de más de 5 cm (categoría 2B, es decir que no hay un consenso uniforme en las normas de la NCC y está basado en bajos niveles de evidencia).

En nuestro medio el tamaño aceptado para realizar cirugía conservadora es menor o igual a 3 cm de diámetro, siempre y cuando el volumen mamario sea suficiente para permitir una cirugía correcta; esto con base en las evidencias científicas del tratamiento conservador expuesto anteriormente.

### **Estado de los márgenes en el carcinoma infiltrante**

En la terapia conservadora de la mama se deben obtener márgenes de resección patológicamente negativos.

En los casos donde se reporte un margen positivo, la paciente debe ser nuevamente intervenida quirúrgicamente ya sea para reexcisión del margen comprometido o una Mastectomía.

Si la reexcisión es técnicamente posible, esta puede ser hecha por resección del margen involucrado guiado por la orientación del espécimen de resección inicial o reexcisión de la cavidad entera de la excisión original. Si son múltiples los márgenes positivos la Mastectomía es lo más adecuado para obtener un óptimo control local

Idealmente los márgenes de resección deben ser de 1 cm o más en todas sus dimensiones.

## Cáncer de mama Estadio I II

Estadio I		T1N0M0
Estadio II	IIA	T0N1M0 T1N1M0 T2N0M0
	IIB	T2N1M0 T3N0M0

### Tratamiento

- Cirugía Conservadora + Disección axilar completa (I-II-III niveles ganglionares).
- Mastectomía + Disección axilar completa (I-II-III niveles ganglionares).
- Si T2 - T3 y con todos los criterios para cirugía conservadora excepto por tamaño, o sea que el volumen tumoral es mayor de 3 cm o la relación mama / tumor no permite cirugía conservadora, debe intentarse citorreducción con quimioterapia (neoadyuvante), previa explicación detallada a la paciente y con su consentimiento como un intento de realizar tratamiento conservador posteriormente.

El ganglio centinela es el primer ganglio en recibir la linfa del sector anatómico en el cual se encuentra el tumor primario. La idea de base para realizar esta biopsia es que el análisis histológico del ganglio centinela es representativo y predictivo del estado de los otros ganglios.

Está indicada para pacientes con tumores menores o iguales a 3 cm y con ganglios axilares no palpables o sea N0.

Actualmente se está realizando en nuestro país la curva de aprendizaje con respecto a esta técnica, por lo tanto mientras no esté normado se debe realizar la disección axilar completa.

### Contraindicaciones para realizar Ganglio Centinela

- Ganglio axilar palpable (N1)
- Biopsia extensa en el tumor primario
- Multifocalidad / Multicentricidad
- Embarazo
- CDIS (con las excepciones mencionadas en ese apartado)
- Quimioterapia preparatoria
- PET (Tomografía de emisión de positrones) positiva.
- Que no exista un equipo multidisciplinario perfectamente entrenado en la técnica.

La incidencia de recurrencia local en las pacientes tratadas con cirugía conservadora + Radioterapia se encuentra entre el 3-19% y dicha recurrencia se puede tratar con Mastectomía con una sobrevida del 70% a los 5 años, además se debe valorar tratamiento sistemático. (Ver normas para el tratamiento con quimioterapia).

La incidencia de recurrencia local en las pacientes con Mastectomía se encuentra entre el 4-14%.

No hay diferencia en la sobrevida en ambos procedimientos.

## Factores de riesgo para recurrencia después de cirugía conservadora

Tipo histológico y grado

- Necrosis tumoral
- Invasión linfática o vascular
- Componente Intraductal Extenso
- Márgenes quirúrgicos comprometidos
- Edad
- Estado de los ganglios axilares

### Cáncer de mama Estadio III

IIIA	T0N2M0 T1N2MO T2N2MO T3N1M0 T3N2MO
IIIB	T4N0MO T4N1MO T4N2MO
IIIC	algún T N3MO

El Cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) ocupa un grupo muy heterogéneo de pacientes.

Constituye el 20 % de los cánceres de la población de los E.E.U.U y más del 50 % de los cánceres de mama en la población en los países en desarrollo.

Pacientes con CMLA tienen un alto riesgo de complicaciones locales que pueden incluir necrosis de piel, sangrado, dolor, infección, etc.

Por otra parte aproximadamente un 25% de estas pacientes ya presenta enfermedad metastásica oculta en el momento del diagnóstico.

Así hay 2 metas principales en el diagnóstico del CMLA

- Obtener y mantener el control local con Cirugía y/o Radioterapia.
- Mejorar la sobrevida global por control de la enfermedad sistémica con Quimioterapia y/o Hormonoterapia

Históricamente las tasas de recurrencia a pesar de la Mastectomía radical eran del 42% y la sobrevida libre de enfermedad a los 5 años era de 0, lo que llevó a la investigación de otras estrategias de tratamiento.

La radioterapia sola en el tratamiento del CMLA demostró tasas de control local del 54-64% pero las tasas de sobrevida eran menores del 25% debido a las recurrencias a distancia.

La quimioterapia primaria fue así introducida en 1973 para la enfermedad localmente avanzada y ahora representa el tratamiento de elección para este estadio

Tasa de respuesta clínica (> 50%) 72-97%

Tasa de respuesta clínica completa 12-52%

Tasa de respuesta patológica completa 4-33%

De esta manera dentro de las grandes ventajas del uso del tratamiento sistemático tenemos:

- Tasas de respuesta clínica alta (aproximadamente 80%).
- Respuesta se correlaciona con sobrevida libre de enfermedad.
- Incrementa la probabilidad de cirugía conservadora y/o facilita un mejor resultado cosmético.
- Enfermedad persistente después de terapia sistémica puede indicar la necesidad de cambiar a otro tipo de quimioterapia.

### Tratamiento

Las pacientes en estadio clínico III A, se dividen en aquellas que tienen enfermedad clínica **T3 N1 M0** versus aquellas con enfermedad clínica clasificada como **algún T N2 M0**.

Para pacientes con enfermedad localmente avanzada operable (T3 N1 M0) se siguen los criterios de tratamiento para estadios I – II y para las no operables (algún T N2 M0) se siguen los criterios que a continuación se indican:

- Quimioterapia / Hormonoterapia

Si Responde

- Mastectomía + DA (si no logra alcanzar los criterios para cirugía conservadora).
- Cirugía conservadora + DA (si logra alcanzar los criterios para cirugía conservadora).
- Radioterapia sola

No responde

- Cambiar esquema de Quimioterapia y/o Radioterapia.

### Carcinoma inflamatorio (T4d)

Es una entidad especial dentro del grupo de Cáncer de mama localmente avanzado y por ello haremos una pequeña mención aparte.

El cáncer de mama inflamatorio (CMI) está asociado con un peor pronóstico en comparación al cáncer de mama localmente avanzado no inflamatorio. Está caracterizado clínicamente por eritema (frecuentemente con un aspecto erisipeloides), edema e induración de la piel que produce la apariencia de piel de naranja y puede ser confundido con celulitis o mastitis. Puede estar asociado con masa palpable en cerca de la mitad de los casos. Es importante diferenciarlo del CMLA con compromiso de piel (T4b). Representa aproximadamente el 6 % de todos los cánceres de mama en los Estados Unidos. Alrededor de un tercio de las pacientes tendrán metástasis a distancia en el momento del diagnóstico comparado con solo el 5 % de las pacientes con CMLA no inflamatorio.

El manejo de esta forma de cáncer debe ser hecho por un equipo multidisciplinario que en conjunto decidan el tratamiento a seguir y que consiste inicialmente de tratamiento sistemático.

### **Cáncer de mama Estadio IV**

Algún T Algún N M1

#### **Tratamiento**

- La cirugía se limitará a la biopsia para establecer el diagnóstico y hacer estudios para receptores hormonales y hercep-test.
- Cirugía paliativa en los casos de grandes lesiones ulceradas, fétidas.
- Quimioterapia / Hormonoterapia / Radioterapia.

### **Cáncer de mama recurrente**

Las pacientes con solamente recurrencia local se dividen en aquellas que fueron tratadas inicialmente con Mastectomía y en aquellas que fueron tratadas con cirugía conservadora.

A las pacientes que fueron tratadas con Mastectomía se les debe hacer resección quirúrgica de la recurrencia (si esta se puede llevar a cabo sin hacer procedimientos heroicos) y además radioterapia (si la pared del tórax no ha sido previamente irradiada o si puede ser administrada a la paciente radioterapia adicional en forma segura).

El uso de resección quirúrgica implica hacer una excisión limitada de la enfermedad con la meta de obtener márgenes libres de enfermedad. Debe ser tratada con radioterapia, la enfermedad recurrente inoperable en la pared del tórax.

Las mujeres en las cuales la recurrencia local se presenta después de cirugía conservadora, se les debe practicar una Mastectomía

Después del tratamiento local, las mujeres con recurrencia local deben ser consideradas para quimioterapia sistémica o tratamiento hormonal como es el caso de las mujeres con recurrencia a distancia.

### **Cáncer de mama y embarazo.**

La coincidencia entre cáncer de mama y embarazo es poco frecuente ya que menos del 20% de los carcinomas mamarios se desarrollan durante la época fértil de la mujer.

El diagnóstico generalmente se dificulta por lo cambios hormonales inducidos por el tejido mamario, dificultando la detección de la neoplasia en etapas tempranas, por eso es más efectivo el uso de ultrasonido que el de la mamografía. Siempre que se detecte una masa deberá investigarse su naturaleza histológica sobre todo si aumenta de tamaño.

La decisión del tratamiento se debe alcanzar de acuerdo con la edad del embarazo y del estadio de la enfermedad.

La cirugía conservadora se efectuará únicamente si la paciente se encuentra en una etapa tardía del embarazo, ya que de lo contrario no se podría administrar radioterapia en el tiempo adecuado. Por lo tanto la Mastectomía radical modificada debe efectuarse solo si la paciente se encuentra en la primera mitad del embarazo.

Es bien conocido que los efectos adversos de los agentes antineoplásicos en el futuro neonato incluyen aborto espontáneo, teratogénesis, toxicidad orgánica y parto prematuro; otros efectos más tardíos incluyen carcinogénesis, esterilidad, retraso en el crecimiento físico y mental, etc.

La quimioterapia, en el primer trimestre de embarazo y los fármacos (1 de cada 5 productos) pueden provocar malformaciones o aun provocar abortos.

En cambio durante el II trimestre las alteraciones se reducen al 2%, pero pueden afectar el sano desarrollo funcional del feto especialmente en el segmento cerebral.

En lo que respecta a los estadios III y IV diagnosticado en un momento temprano de la gestación, debe reflexionarse sobre la opción de interrumpir el embarazo, si por el contrario el embarazo se encuentra en el II – III trimestre, la quimioterapia neoadyuvante podrá administrarse con mayor confianza. Sin embargo los resultados después de la interrupción del embarazo no superan a los obtenidos cuando no se efectúa el aborto. El pronóstico de estas pacientes es similar a las mujeres de igual edad y estadio clínico que no están embarazadas. Se ha observado que pacientes con embarazo posterior tienen tasas de sobrevida mayores que los controles, a pesar de la idea que el estado de embarazo posterior a un cáncer mamario no tiene influencia en el pronóstico. Es aconsejable evitar el embarazo durante 2 años si no hubo metástasis axilares o factores de mal pronóstico y 5 años si alguno de ellos estuvo presente.

### **Casos especiales**

1. Sarcomas de mama
2. Metástasis axilares de cáncer de mama oculto.

Estos casos deben ser valorados por el equipo multidisciplinario de especialistas para decidir en conjunto el tratamiento a seguir.

### **CONTROL Y SEGUIMIENTO**

El seguimiento y vigilancia de las pacientes intervenidas por cáncer de mama puede considerarse como una forma de screening cuya finalidad es el diagnóstico y tratamiento de las recaídas. También se denomina prevención terciaria.

Este seguimiento debe ser hecho en la medida de lo posible por uno de los miembros del equipo de tratamiento e incluye historia clínica y examen físico cada 4-6 meses por 5 años y posteriormente se continúa cada año.

En pacientes que recibieron tratamiento conservador la primera mamografía de seguimiento del seno tratado debe ser hecha 6 meses después de haber concluido la radioterapia y posteriormente continuar con mamografía bilateral anual.

En caso de que el tratamiento efectuado sea una Mastectomía, se debe practicar mamografía contralateral anual de la mama.

Debido al riesgo de carcinoma de endometrio asociado a Tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas, se recomienda que pacientes con útero intacto que toman este fármaco tengan un examen pélvico anual y una rápida evaluación diagnóstica si se presentara algún sangrado transvaginal.

La biopsia endometrial de rutina o el ultrasonido en mujeres asintomáticas no son recomendados.

Ninguna prueba ha demostrado utilidad como test de screening. La gran mayoría de pacientes con cáncer de endometrio asociado a Tamoxifeno presentan sangrado vaginal en forma temprana.

Todos los demás exámenes como son Gamagrafía ósea, ultrasonido de abdomen, marcadores tumorales, radiografías de tórax, pruebas de función hepática, etc. hechos de forma rutinaria en pacientes asintomáticas no han demostrado ninguna ventaja en la sobrevida o alguna ventaja para la paliación de la enfermedad recurrente, por lo que no son recomendados.

### **PROCEDIMIENTO DE MARCAJE EN MEDICINA NUCLEAR PARA CIRUGIA RADIOGUIADA.**

Radiofármaco- Suspensión de sulfato coloidal (CIS-SULFUR COLLOID-TM) modificado mediante modificación del tiempo de incubación y filtrado mediante filtro miliporo 0.22 u.

Marcado con 99mTc.

-Volumen de inyección de 0.05-0.3ml dependiendo del tipo de piel en las inyecciones intradérmicas en casos de melanoma o de la vía de inyección, dérmica subdérmica o perilesional en caso de lesiones profundas de mama.

\_Actividad 200uCi por alicuota inyectada.

Vía Administración.

Melanoma- Vía intradérmica perilesional entre 0.5 a 1cm de la lesión o de la herida de biopsia (realizar el procedimiento antes del mes de la toma de biopsia) Número de alicuota dependerá del tamaño de la lesión y de su ubicación (Dosis máxima 0.8 – 1mCi).

Mama- Tumores superficiales palpables técnica inyección dérmica- subdérmica

Lesiones profundas técnica híbrida (Una alicuota dérmica-subdérmica y dos alicuota peritumoral mediante guía ultrasonográfica)

### **Imagen.**

Gammacámara LOFV 1 ó 2 detectores colimador baja energía todo propósito o alta resolución.

Ventana simétrica 20% ftopico 140 KeV.

Matriz 128x128.

Imágenes dinámicas:

- Imágenes seriadas 30 segundos #40 frames.
- Imágenes estáticas de 5 minutos en proyecciones ortogonales (Repetir a intervalos hasta visualizar ganglio)
- Imagen estática de 5 minutos la mañana de la cirugía.
- Marcar en piel la proyección del o los ganglios centinelas de todas las posibles cuencas linfáticas a riesgo.
- Detección transoperatoria mediante sonda portátil detectora de radiaciones gamma para cirugía radioguiada.
- Integrar conteo de los ganglios, dar tratamiento histopatológico de ganglio centinela a todos aquellos ganglios que por secuencia de visualización o por el patrón de visualización califiquen como tales- y/o por conteo con actividad mayor igual 20% de la del ganglio centinela #1, revisar cuenca para que actividad residual sea menor o igual al 15% de la del ganglio centinela #1.

**DETECCIÓN RADIOGUIADA DE LESIONES OCULTAS.**

(ROLL)

Radiofármaco -	Macroagregados de albúmina. Marcados con 99mTc (MAA DRAX-IMAGE-TM)
----------------	---

Volumen de inyección.

Actividad:	De 0.05-0.2ml según el tamaño de la lesión. 350-uci si se inyecta el día antes de la cirugía. 100uCi si se inyecta el mismo día.
------------	--

Vía de Administración: Intralesional con guía Ultrasonográfica

- Imagen estática en proyecciones ortogonales opcional, mediante gammacámara colimador baja energía alta resolución ventana simétrica 20% sobre 140 KeV.
- Marcar en piel la proyección sobre ella de la lesión.
- Detección transoperatoria- sonda portátil detectora de rayos gamma para cirugía radioguiada.

**CONSIDERACIONES DE RADIOPROTECCIÓN.**

DOSIMETRIA	DOSIS ABSORBIDA	LÍMITE ANUAL DE DOSIS
CIRUJANO (100 OPERACIONES)	0.45 0.05	Msv 50 1
PACIENTE MAMA AFECTADA CONTRALATERAL	0.90 (0.1 –3.5) 0.40 (0.2-0.7)	

## CONTAMINACIÓN RADIOACTIVA EN SALA OPERACIONES

OBJETOS EN SALA	ACTIVIDAD (KBq)
GASA	13 (0-100)
INSTRUMENTAL	0.4
GUANTES DEL CIRUJANO	0.95
CUBIERTA ESTERIL SONDA	0.4
TEJIDOS RESECADOS	
GANGLIO CENTINELA	9 (0.7 –15)
LESIONES TUMORALES	900 (400 – 1100)

## RADIOPROTECCIÓN

Las técnicas de cirugía radioguiada satisfacen el principio de Radioprotección de la justificación.

Los riesgos para el personal Hospitalario no son significativos, la clasificación como “personal expuesto” no es necesaria para los cirujanos, el personal de sala o el patólogo.

En comparación con las otras técnicas diagnósticas las dosis absorbidas por el paciente son bajas.

MAMA: Ganglio centinela, ROLL: 0.1-3.5mGY

Mamografía: 1.5-8mGy.

Cremonesi Marta ieo.

## CÁNCER GÁSTRICO:

### 2. CÁNCER GÁSTRICO INCIPIENTE

#### Generalidades

El cáncer gástrico temprano se define como aquel que se limita a la mucosa o submucosa con o sin compromiso metastásico de ganglios linfáticos o metástasis a otros órganos, el cual ha sido ampliamente estudiado y definido por la escuela japonesa (clasificación de cáncer gástrico temprano). Se divide en tres tipos: protuido, superficial y excavado (esto depende de la altura de la lesión).

#### Tipo I

(Protuido), grosor mayor al doble de la mucosa normal.

#### Tipo II

(Superficial) grosor menor al doble de la mucosa normal.

### Tipo III

(Excavado) la lesión notoriamente excavada.

Existen combinaciones de lesiones que podemos encontrar y la más frecuente de estas es la lia + lic y se antepone a la lesión dominante. Otros ejemplos son III + lic, o lia + licl, etc.

El cáncer gástrico se inicia en la mucosa y se extiende tanto en forma vertical como horizontal. La primera variedad, generalmente, se presenta como un carcinoma diferenciado y crece hacia la luz del órgano. La variedad horizontal puede ser diferenciada e indiferenciada, y se presenta como el tipo IIc.

El crecimiento del cáncer gástrico al pasar por una lesión mucosa a la submucosa, es rápido, y el porcentaje de metástasis pasa de 1,2% a 14,2% y 23% en el cáncer submucoso. El análisis de la sobrevida en el cáncer incipiente ha revolucionado hasta 5 años en Japón, no así en los países occidentales, donde la sobrevida a cinco años para cáncer incipiente es de 95% para el mucoso y 90% para el submucoso.

En la actualidad, se ha establecido claramente que el pronóstico del cáncer gástrico depende, fundamentalmente, de la profundidad de la invasión y no del tamaño, aún cuando otros factores puedan influir de manera menos significativa; como el tipo histológico.

La llegada del siglo XXI y el avance tecnológico han permitido el mejoramiento de los instrumentos en calidad y precisión, así como la computarización de estos y la mayor capacitación del personal han logrado que la patología digestiva sea diagnosticada en estadios milimétricos, con lo que se ha mejorado la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con esta patología.

Los instrumentos permiten la mejor visualización de la toma de biopsia, y la terapéutica definitiva de este tipo de cáncer, así como evaluar su profundidad. Con el advenimiento del ultrasonido endoscópico y la TAC helicoidal, lo inocuo de la endoscopia en manos avezadas permite la repetición de este estudio las veces necesarias para el seguimiento y la toma de biopsias, con lo cual se logra una mayor seguridad para un diagnóstico definitivo. El endoscopista, en la medida que adquiera mayor experiencia, logra diagnosticar en forma más exacta y cada vez con mayor facilidad; sin embargo siempre habrá casos de difícil interpretación, donde deben ponerse todos los recursos y las técnicas necesarias para una correcta definición de cada caso en particular.

Así, una de las técnicas puestas por los japoneses para una mejor identificación de estas lesiones son las tinciones mucosas con azul de metileno e índigo carmín para cáncer gástrico, las cuales han permitido una mejor demarcación en lesiones; además se facilita así el diagnóstico de lesiones de hasta 5 mm. La lectura de fotografías, publicaciones en color y la endocinematografía han trascendido fronteras en este campo y simultáneamente son un método docente para las presentes y futuras generaciones.

## **Características morfológicas de los distintos tipos de cáncer gástrico incipiente**

Tipo I (protuido): es de características morfológicas similares al Borman I y es fácilmente confundido con este. Por eso hay que determinar con exactitud la visión frontal como lateral de la lesión, para saber si es de base ancha o pediculada, ya que, al ser una lesión pediculada, podemos inclinarnos con más seguridad hacia un tipo histológico benigno (lesiones con diámetro menor de 20 mm.). Cuando existe una lesión pediculada maligna, resulta incipiente. Las lesiones de base ancha y con la forma de mora hacen pensar en una lesión carcinomatosa, en donde generalmente hay destrucción de la mucosa por este tipo de lesiones.

### **Tipo II a:**

(Elevado) se lo define como la lesión que no sobrepasa el doble del grosor de la mucosa y que aparece como lesión única, en forma y superficie irregular y de más de 20mm. de diámetro con natas de fibrina o sangrado fácil. Esto apunta hacia una lesión de tipo maligno. Y sí, además, se asocia a una combinación IIC, hace pensar en su diagnóstico carcinomatoso.

### **Tipo II b:**

(Plano): es el tumor incipiente de muy difícil diagnóstico. Se puede manifestar como una decoloración de la mucosa o la presencia de una zona con natas de fibrina o sangrado fácil; lo que nos orienta hacia su diagnóstico. Con los métodos de tinción con índigo carmín y azul de metileno, también resulta difícil su hallazgo, el cual se ha reportado como hallazgo incidental en autopsias.

### **Tipo II c:**

(Deprimido): este tumor es el de mayor frecuencia encontrada en los reportes japoneses, donde una lesión deprimida puede ser visualizada con facilidad. Una depresión de bordes bien definidos, irregulares, con convergencia de pliegues alterados que adoptan diferentes formas de palillo de tambor, escalón y adelgazamiento filiforme, son características que se verán resaltadas con los distintos métodos de tinción, en especial con índigo carmín de fondo sucio, irregular y puntos hemorrágicos. Esto nos hace pensar en la malignidad de la lesión.

### **Tipo III:**

(Excavado): generalmente, el diagnóstico diferencial de este tipo tumoral es con la úlcera péptica, por lo que se recomienda la toma de biopsia de todas estas lesiones sospechosas.

Observando la forma, el tamaño y la convergencia de los pliegues, además de la presencia de sangrado fácil, la fibrina nos permite diagnosticar esta lesión con certeza. A pesar de los avances en la computación y la tecnología endoscópica (ultrasonido endoscópico, TAC helicoidal y los avances por venir) una correcta interpretación clínica será necesaria y debe constituir la base para un correcto diagnóstico y tratamiento de los pacientes con este tipo de lesiones.

“El beneficio de un diagnóstico oportuno para los pacientes es posible en la gran mayoría de los casos, constituye una obligación que debe ser enfrentada con la máxima dedicación y responsabilidad”.

## Tratamiento

Fue en los años 60 cuando se reportaron los primeros estudios endoscopios. En los años 70 Tsuda y Aoki introducen diferentes sustancias para tinción. En 1975, Ida, Hashimoto y Kawai comunicaron su método de tinción indirecta con azul de metileno para metaplasias intestinales. Hasta la fecha la metodología con tinciones permite la visualización de la lesión ya que la tinta como el índigo carmín actúa por depósito en las zonas más declives y hace resaltar la mucosa gástrica haciendo que las lesiones queden sin el típico color azul de la mucosa y se resalten las lesiones; a diferencia del azul de metileno, que permite la tinción de zonas metaplásicas, haciendo resaltar otras elevadas o excavadas de epitelio no metaplásico. Esta mayor precisión diagnóstica nos permite localizar la lesión que debe ser sometida a un procedimiento endoscópico, como lo es la mucosectomía (ERM o “srip biopsy”, en inglés), método que se desarrolló en Japón cuando TADA y COLBS describieron, en 1984, la técnica de mucosectomía con endoscopio de doble lumen, inyectando sol fisiológico (2 a 4 ml.) en la submucosa; lo cual permitió la elevación de la lesión en forma adecuada para realizar el procedimiento endoscópico de la mucosectomía. Esta técnica permite la remoción de toda la lesión mucosa y parte de la submucosa, lo que evita complicaciones por lesiones más profundas, como son la perforación, la hemorragia y la limitación técnica de acuerdo con la localización de la lesión.

Y es así como llegamos a los años 90, cuando Japón realiza estudios para someter a los pacientes a este tipo de terapéutica tomando en cuenta la relación de metástasis ganglionares y el cáncer incipiente. Uno de los estudios presentados fue el del Tokio Wome’s Medical College. En el período de 1965 a 1962 ellos analizaron la relación de profundidad / metástasis ganglionares, encontrándose que las lesiones de la mucosa fueron de 1,2%, submucosas a 16,8%; por lo que debe tomarse en cuenta que, en las lesiones submucosas, se contraindica este procedimiento, en relación con el tamaño de la lesión / metástasis ganglionares. En lesiones mucosas se concluyó que, a mayor tamaño, mayor posibilidad de presentar metástasis, siendo las lesiones mayores de 1 cm, donde se observó metástasis ganglionares. En la relación de tipo microscópico / metástasis se observó que, a mayor tamaño y profundidad de la lesión, mayor posibilidad de metástasis ganglionares. En cuanto al tipo histólogo, este no es un factor determinante para decidir una ERM.

La presencia de úlcera asociada a la lesión puede tomarse como límite para este procedimiento por todas las implicaciones inflamatorias de la zona.

Otro estudio japonés retrospectivo del Centro Nacional de Cáncer Hospitalario (NCCH), entre 1962 y 1991, notó que la incidencia de metástasis ganglionares en cánceres mucosos es muy baja: 0,64% (3/462) en el tipo intestinal independiente del tamaño. Se considera que la remoción completa endoscópica del cáncer gástrico temprano es sólo del 70-80%, y 1/3 de los pacientes requieren cirugía abierta después de resección mucosa potencialmente curativa.

Con respecto a las complicaciones, el sangrado masivo ha sido el más frecuente (8,8%), seguido de perforación (4,2%). El sangrado aumenta de acuerdo con el tamaño del espécimen. El sangrado y la perforación fueron altos en aquellos cuya resección fue en pedacitos, y el tamaño de la pieza fue de 40,6mm.

El sangrado se controló con inyección de alcohol puro, y la perforación, con uso de grapas por vía endoscópica.

Existen diferentes técnicas para la mucosectomía en cáncer gástrico temprano. La descrita por Tada es la “strip biopsy”. Torii desarrolló lo que se llama “mucosectomía por aspiración endoscópica” Un estudio comparativo de ambas técnicas descrito en Gastrointestinal Endoscopy Vol. 50, No 6, diciembre de 1999, pág. 819, por un grupo japonés de la Universidad de Kitasato de la ciudad de Sagamihara, demostró que la resección es más fácil en la mucosectomía por aspiración, siendo un proceso muy útil para resecar en bloque.

Es importante conocer que se ha descrito otra sustancia en vez de suero salino para levantar las lesiones. Esta sustancia es hyaluronato de sodio, que es excelente para mantener el tejido elevado, también descrito por un grupo japonés de la Escuela de Medicina Jichi de la ciudad de Tochigi (Gastrointestinal Endoscopy Vol. 50, No 2, pág 251, agosto 1999). Igualmente se han usado cuchillos diatérmicos para resecar, pero la perforación es más frecuente. Por esto Hosokawa desarrolló un nuevo tipo de cuchillo endoscópico que tiene la punta aislada con cerámica para no lesionar las capas musculares profundas del estómago (IT-knife).

La experiencia del grupo de Cartago en nuestro país, en forma conjunta con la escuela japonesa, establece los mismos parámetros internacionales para la mucosectomía siendo el grupo más avezado en este tipo de terapéutica endoscópica. Quedan así consignados, en su libro de diagnóstico de cáncer gástrico temprano, las siguientes indicaciones para el manejo de lesiones tempranas por mucosectomía:

Indicaciones absolutas para EMR (mucosectomía):

- 1-Profundidad de lesión mucosa.
- 2-lesiones elevadas, menores de 2cm.
- 3-lesiones deprimidas menores de 1cm, no ulceradas.

Indispensable:

Tener reporte de ganglios negativos regionales por ultrasonido endoscópico y/o abdominal.

Indicaciones relativas:

- 1-Localización accesible.
- 2-Contraindicación o alto riesgo quirúrgico.

Estas indicaciones concuerdan con las de la literatura mundial, Tada M. Et al; en 1987 y en 1989, analizan los estudios en su hospital, así como otras experiencias en este campo de Takagi K., Takenaga 1993; Chonan, A. Mochizuki (1991); Hirata T. Et al (1987) y la experiencia de Llorens P. en Chile (1991).

Queda demostrado que la mucosectomía es un método que se viene aplicando desde hace tres décadas y cada día adquiere mayor relevancia en el tratamiento del cáncer gástrico temprano mucoso. La baja mortalidad y la accesibilidad a este método lo hacen inocuo, y todos los aspectos arriba mencionados deberán ser tomados en cuenta en cada caso en particular.

### **3 CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO**

#### **Generalidades**

Costa Rica es uno de los países de mayor incidencia de Cáncer Gástrico y uno de los primeros en mortalidad a nivel mundial. La incidencia anual es de aproximadamente sesenta casos por cien mil habitantes, cuna una relación hombre mujer 2/1.

Las regiones del sur del país, son las de mayor incidencia.

Del total de casos diagnosticados anualmente el 90% se encuentran en estadios avanzados, de ahí su pésimo pronóstico.

Si bien, la incidencia mundial e incluso en nuestro país tiende a la disminución en las dos últimas décadas, en Costa Rica continúa siendo un problema de salud pública.

Japón ocupa el primer lugar en incidencia, lo que ha logrado un incremento en la sobrevida gracias a las políticas de detección masiva en la población de esta patología, de 30% a 63% en cinco años.

Las poblaciones que se ven afectadas por este tumor tienen alta incidencia de metaplasia intestinal y gastritis crónica.

También cabe destacar el lugar de origen el cual ha cambiado en las dos últimas décadas en países desarrollados en donde la ubicación es de predominio proximal a diferencia de los años 50 – 60, donde el 70% se presentaba en el estómago distal.

En 1996 la incidencia en Costa Rica es de 26,9 por cien mil habitantes (4 de 7 casos) y en mujeres la tasa es de 16,6x100.000 habitantes (295 casos). La tasa de mortalidad en ese mismo año es la siguiente: la tasa en hombres fue de 22,2x100.000 habitantes (386 casos) y en mujeres la tasa fue de 13,74x100.000 habitantes (234 casos).

## Factores de riesgo

Los factores reconocidos de riesgo de cáncer gástrico son especialmente de tipo dietético y ambiental e incluyen:

- Infección gástrica con H pylori que puede llevar a una intestinalización crónica y atrofia de la mucosa gástrica.
- Edad avanzada (mayor incidencia 55 años)
- Relación hombre – mujer 2/1.
- Dieta que incluye alimentos salados, secos, ahumados o sazonados.
- Gastritis atrófica con metaplasia intestinal
- Anemia perniciosa
- Tabaquismo
- Enfermedad de menétrier
- Polinosis familiar
- Cirugía previa
- Esófago de Barrett

Dentro de las recomendaciones de detección y seguimiento para lesiones premalignas del estómago, tenemos:

Pacientes con gastritis crónica con metaplasia intestinal, esta debe definirse por patólogo como completa e incompleta.

Se seguirán con control endoscópico las metaplasias intestinales incompletas y displasias.

Pacientes con gastritis crónica con metaplasma intestinal, esta debe definirse por patólogo como completa e incompleta.

Se seguirán con control endoscópico, las metaplasmas intestinales incompletas y displasias.

Las metaplasmas intestinales incompletas, y las displasias gástricas de bajo grado se controlan cada seis meses.

Los pacientes con displasias gástricas de alto grado se controlarán con biopsia y se determinará la conducta a seguir.

Los estudios endoscópicos de lesiones Premalignas se hacen con biopsia de antro-cuerpo-fondo en ambas caras-curvaturas menos y mayor, además de lesiones sospechosas.

En el área de sospecha o de displasia de alto grado se recomienda tatuar con tinta china.

En este tipo de lesiones se debe realizar tinciones con azul de metileno, Indigo Carmín para mucosa gástrica y tinción con lugol para esófago distal.

## Presentación clínica

En etapas tempranas de la enfermedad es de difícil diagnóstico, ya que no existe un cuadro clínicamente o sintomatología específica y si los hay pueden presentarse a menudo, son tan vagos que son ignorados por el paciente.

## Trabajo diagnóstico

- Indigestión o pirosis.
- Malestar o dolor estomacal
- Náuseas y vómitos
- Diarrea constipación
- Distensión gástrica pospandial
- Pérdida del apetito
- Debilidad – fatiga
- Sangrado o tumor estadios avanzados

## Serie gastroduodenal

Detectan lesiones tan pequeñas como 1 cm en el 90% de los casos y debe preceder al estudio endoscópico ya que permite al médico biopsiar dicha área y tomar las biopsias.

## Endoscopía

Permite la valoración directa de todo el estómago y la tinción con azul de metileno y/o indigo carmín – tomo de biopsias – observar el tamaño, la forma y convergencia de los pliegues mucosos del estómago. Presencia de gastritis, metaplasia, enfermedades benignas y malignas del estómago. En casos de cáncer gástrico temprano permite la mucosectomía endoscópica, método que es diagnóstico y terapéutica.

## Ultrasonido endoscópico

Permite valorar la profundidad de la lesión en estadios tempranos visualizando las capas del estómago y la primera barrera gangliar N1 y N2 (ganglios periGÁSTRICOS) y órganos vecinos hígado, páncreas, bazo riñón izq. y vesícula.

## US abdominal

Nos permite la valoración de órganos sólidos (hígado, bazo – ganglios, linfáticos – estómago – dona gástrica) páncreas y la presencia de ascitis, valoración de la pared gástrica y pared abdominal, retro periotoneo, estructuras vasculares.

## TAC de abdomen

Convencional y helicoidal, permite la valoración del estomago y la invasión a órganos vecinos, así como el estado ganglionar, estructuras vasculares, y retroperitoneo.

## Laparoscopia

Nos permite valorar la resecabilidad de lesiones avanzadas, toma de biopsia de líquido ascítico y la exploración de la cavidad abdominal con una alta sensibilidad y evitar laparotomías innecesarias en todos los pacientes, disminuyendo así el postoperatorio y estancia hospitalaria.

Gabinete y laboratorio

RADIOGRAFIA TORAX

HEMOGRAMA COMPLETO

P.F. HEPÁTICO

SCE CA 19.9

Tp y TpT PROTEINAS TOTALES Y FRACCIONADAS

FUNCION RENAL

VALORACIÓN NUTRICIONAL

ECOG

KARNOFKI

Clasificación Histológica:

Existen dos clasificaciones;

1- La Clasificación histológica de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico (ver libro Clasificación Japonesa de Cáncer Gástrico Proyecto de Detección Temprana de Cáncer Gástrico I Edición 1999), que los clasifica en:

A-Tipos comunes.

Adenocarcinoma papilar (pap)

Adenocarcinoma tubular (tub); que se subdivide en bien diferenciado (tub1), y moderadamente diferenciado (tub2)

Adenocarcinoma pobremente diferenciado (por); que a su vez se divide en sólido (por1), y no sólido (por2)

Adenocarcinoma de células en anillo de sello (sig.)

Adenocarcinoma mucinoso (muc)

B-Tipos especiales.

Carcinoma adenoescamoso

Carcinoma epidermoide

Tumor carcinoide

Otros

2- La clasificación de Lauren: que los clasifica en;

Carcinoma tipo intestinal

Carcinoma tipo difuso

Clasificación macroscópica:

La Sociedad Japonesa de Cáncer Gástrico estableció la clasificación macroscópica para cáncer gástrico temprano, a la que se le agrega un 0 delante de cada uno de los diferentes tipos:

Tipo 0 I: protruido (grosor mayor al doble de la mucosa normal)

Tipo 0 IIa: superficial elevado (grosor menor al doble de la mucosa normal)

Tipo 0 IIb: plano

Tipo 0 IIc: deprimido

Tipo 0 III: excavado

El cáncer gástrico avanzado tiene dos clasificaciones que son equivalentes:

La Clasificación de Borman y la Clasificación de la Sociedad Japonesa de Cáncer Gástrico, que lo clasifica en 5 tipos:

Tipo 1 Carcinoma polipoideo, de base ancha, y borde bien definido.

Tipo 2 Carcinoma ulcerado con bordes bien definidos, y márgenes elevados.

Tipo 3 Carcinoma ulcerado con bordes mal definidos, que infiltra la pared que los rodea.

Tipo 4 Carcinoma que infiltra difusamente la pared (linitis plástica).

Tipo 5 Carcinoma no clasificable en los tipos anteriores

## **TRATAMIENTO**

La cirugía es el tratamiento principal del cáncer gástrico y es este procedimiento el que logra el control oncológico de la enfermedad.

Desde 1897 donde se practicó la primera gastrectomía hasta los inicios del siglo XXI, los procedimientos quirúrgicos se han perfeccionado gracias al aporte de las escuelas japonesas, donde la morbi-mortalidad ha disminuido y la sobrevida ha aumentado, siendo de 95% en el estadio I de 62% estadio II, 33% estadio III y 10% estadio IV.

En estadios tempranos el tratamiento endoscópico ha revolucionado el tratamiento de esta enfermedad y gracias a la tecnología como el ultrasonido endoscópico y el apoyo de servicios de patología especializados en este campo, hacen que la sobrevida aumente día con día.

El tratamiento quirúrgico puede ser curativo o paliativo dependiendo el estadio de la enfermedad.

La Sociedad Japonesa de Cáncer Gástrico ha diseñado un cuadro donde se contempla la profundidad de la lesión, el nivel ganglionar afectado y el tratamiento recibido y así clasifica cada caso en curabilidad A, B, C, siendo la A la que tiene una altísima posibilidad de curación (mayor de 90%), la B la tiene una posibilidad limitada de curación (menor de un 40% de posibilidades), y la C la que no tiene ninguna posibilidad de curación.

Curabilidad	T	N	D	H	P	M	PM	DM
Curabilidad <b>A</b>	T1 o T2	N0 o N1	D1 o D2	0	0	0	>10mm negativo	>10mm negativo
Curabilidad <b>B</b>	No es ni A ni B Hay enfermedad residual evidente							
Curabilidad <b>C</b>								

T= invasión profundidad

T1= mucosa, submucosa, T2= muscular propia

N= ganglios positivos de acuerdo con barrera linfática.

N0= ganglios negativos, N1= ganglios positivos del nivel 1

D= disección ganglionar

D1 nivel 1, D2 nivel (ver libro Clasificación Japonesa de Cáncer Gástrico Proyecto de Detección Temprana de Cáncer Gástrico I Edición 1999)

H0= sin evidencia de metástasis hepática

M0= sin evidencia de metástasis a distancia.

Esta clasificación se realiza una vez que se ha obtenido la pieza quirúrgica y analizado por patología los datos de profundidad y los ganglios afectados de acuerdo con su localización, y los márgenes correspondientes, aunado a los datos quirúrgicos encontrados por el cirujano durante el procedimiento realizado.

Los procedimientos paliativos o de cito reducción, se contempla en aquellos casos en que la enfermedad se ha extendido a otros órganos con imposibilidad de curación por cirugía, por lo que se intenta realizar procedimientos que ayuden a una mejor calidad de vida y la sobrevivida con tratamiento de quimioterapia y radioterapia adyuvante. Como ejemplo de estos está la gastrectomía sin linfadenectomía, las gastrostomías, yeyunostomías para alimentación y gastroenteroanastomosis.

Resección absolutamente curativa. Este es el tipo de cirugía que se practica en: Estadio 0, HO PO S2 NO, los bordes libres de tumor en una distancia no menor de 10mm. y la resección realizada debe ser mayor que el compromiso ganglionar existente. (n R).

Resección relativamente curativa. Igual a la anterior pero no se ha resecado más allá de la barrera ganglionar comprometida (n = R).

Resección relativamente no curativa. Cuando se efectúa una resección completa del órgano comprometido y por vecindad se reseca una metástasis peritoneal o hepática única.

Resección absolutamente no curativa. Tumor residual en forma evidente.

## PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

### 1. Resección gástrica

Gastrectomía total

Gastrectomía distal

Gastrectomía proximal

Gastrectomía segmentaria

Otras resecciones

- a. Mucosectomía quirúrgica
- b. Anastomosis BI, BII, Y Roux – Interposición Intestinal
- c. Laparotomía exploratoria
- d. Otros tipos de cirugía
- e. ERM: Mucosectomía resección endoscópica debe ser excluido de cómo tratamiento quirúrgico.

### 2. Resecciones Combinadas

Todas las estructuras resecadas en conjunto con la pieza gástrica, sea este bazo, páncreas, hígado, colon transversal, omento, vesícula, glándula adrenal, ovario.

### 3. Margen proximal y distal

PM (-) margen proximal negativo por tumor

PM (+) margen proximal positivo por tumor

DM (-) margen distal negativo por tumor

DM (+) margen distal positivo por tumor

### 4. Disección de nódulos linfáticos

D0: no se realiza disección linfática

D1: se realiza disección linfática del nivel ganglionar 1

D2: se realiza disección linfática del nivel ganglionar 2

D3: se realiza disección linfática del nivel ganglionar 3

## REQUISITOS PREOPERATORIOS PARA CIRUGÍA DE CÁNCER GÁSTRICO

Tipo de cáncer/Requisito	Deseable	Mínimo
Avanzado	ED, biopsia (+), US abdominal, TAC, SGD	ED, biopsia (+), US abdominal
Temprano	ED, biopsia (+), US abdominal, UE, SGD	ED, biopsia (+), US abdominal

ED: Endoscopía digestiva, US: ultrasonido, TAC: tomografía computada abdominal, UE: ultrasonido endoscópico.

### ESTADIAJE

Estadaje quirúrgico según Sociedad Japonesa de Cáncer Gástrico (ver libro Clasificación Japonesa de Cáncer Gástrico Proyecto de Detección Temprana de Cáncer Gástrico, I Edición 1999.)

Se toman en cuenta los siguientes datos:

Profundidad de la lesión (T)

T1= profundidad mucosa o submucosa

T2= profundidad muscular propia (T2 mp) o subserosa (T2 ss)

T3= profundidad serosa

T4= invade órganos adyacentes (colon, páncreas, hígado, etc.)

TX= desconocida

Ganglios linfáticos, los que designan con la letra N

N0= no hay invasión ganglionar

N1= hay metástasis en grupo 1

N2= hay metástasis en grupo 2

N3= hay metástasis en grupo 3

NX= se desconoce

Metástasis peritoneales (P)

P0= no hay metástasis peritoneales

P1= metástasis peritoneales presentes

PX= se desconoce

### Metástasis hepáticas (H)

H0= no hay metástasis hepáticas

H1= metástasis hepáticas presentes

HX= se desconoce

### Citología líquido peritoneal (CY)

CY0= líquido peritoneal negativo

CY1= líquido peritoneal positivo

CYX= se desconoce

### Metástasis a distancia (M)

M0= no hay metástasis a distancia

M1= metástasis a distancia presentes

MX= se desconoce

La clasificación de TNM de la OMS usa las mismas siglas con los mismos significados, en cuanto a profundidad, ganglios, metástasis a distancia.

### ESTADIAJE POR GRUPOS

Según Sociedad Japonesa de Cáncer Gástrico

<b>Prof/Ganglio</b>	<b>N0</b>	<b>N1</b>	<b>N2</b>	<b>N3</b>
T1	IA	IB	II	IV
T2	IB	II	IIIA	IV
T3	II	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIA	IIIB	IV	IV
H1, P1, CY1, M1	IV	IV	IV	IV

## UROLOGÍA

### PRÓSTATA

En Costa Rica, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar en incidencia de cáncer en hombres, con una tasa ajustada de 45,1 por 100.000 hombres para el año 2000. Además, es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, con una tasa de mortalidad ajustada de 15,9 por 100.000 hombres para el año 2003.

En la mayoría de los casos se trata de un adenocarcinoma, ocurriendo el 70 % en la zona periférica, 20 % en la zona de transición y 10 % en la zona central.

La historia natural del cáncer de próstata es heterogénea y aun no ha sido entendida totalmente. Este tumor se caracteriza por no dar sintomatología temprana, siendo enmascarado por el prostatismo típico del crecimiento benigno. Cuando produce síntomas, se trata de una enfermedad avanzada (dolor óseo, fracturas patológicas, anemia, etc.). Dentro de las características del cáncer de próstata se encuentra su crecimiento lento, se ha estimado que se requieren 5 a 15 años para que un tumor alcance un volumen clínicamente detectable de 1 ml. Otra de las características es su andrógeno dependencia.

La testosterona ha sido implicada como un posible promotor del crecimiento del cáncer prostático; hecho que se manifiesta en los eunucos, los cuales no desarrollan cáncer de próstata o en cualquier hombre castrado antes de la pubertad. Basado en esto, Huggins y Hodges introdujeron la orquidectomía quirúrgica como tratamiento de bloqueo androgénico en 1940.

#### D.2 Factores de Riesgo

1. Edad: A partir de los 50 años en hombres blancos sin historia familiar. A partir de los 40 años en negros.
2. Raza negra.
3. Historia familiar de cáncer de próstata: El riesgo absoluto de que a un hombre se le diagnostique cáncer de próstata antes de los 70 años es aproximadamente un 3% en la población general y un 15% entre los hombres con historia familiar de cáncer de próstata. Este riesgo, alcanza un 30 a 45% si el hombre tiene un familiar de primer orden (padre o hermano) con cáncer de próstata diagnosticado antes de los 70 años<sup>21</sup>.
4. Dieta alta en grasas: Esta dieta produce altas concentraciones plasmáticas de ácidos grasos, los cuales pueden inhibir la habilidad de los andrógenos para unirse a la globulina ligadora de hormonas sexuales, produciendo un aumento en los niveles sericos de andrógenos. También, las dietas altas en grasa tienden a ser bajas en fibra, lo que produce una disminución en la excreción fecal de andrógenos.

#### D.3 Diseminación

El cáncer de próstata disemina:

Localmente a través de extensión directa en la grasa periprostática o vía conductos eyaculadores hacia las vesículas seminales.

Vía linfática hacia los ganglios regionales (hipogástricos y obturadores).

Vía hematológica hacia hueso (principalmente columna lumbosacra y esqueleto axial).

## D.4 Estudio Diagnóstico

En el estudio diagnóstico es fundamental la detección temprana, ya que solo cuando el cáncer es organoconfinado podremos ofrecer un tratamiento potencialmente curativo y por tanto, de un mejor pronóstico. Tomando en cuenta que, aproximadamente las dos terceras parte de los hombres con cáncer de próstata morirán por otras causas, es importante tener claro que la finalidad de la detección temprana es identificar aquellos hombres con tumores clínicamente significativos, es decir tumores con riesgo de diseminarse y causar morbilidad y muerte. Sin embargo, no es posible establecer aun si el diagnóstico temprano y el tratamiento del cáncer reducen efectivamente la tasa de mortalidad.

### D.4.1 Tumores Clínicamente Significativos

Son aquellos que presentan alguna de las siguientes características:

1. Gleason = 7.
2. Volumen > 0.5 ml.
3. Tiempo de duplicación del APE < 6 meses.
4. Paciente con expectativa de vida > 10 años.

Por tal motivo, si queremos hacer un diagnóstico temprano y ofrecer tratamiento curativo de la enfermedad debemos centrarnos en buscar el cáncer de próstata en el grupo de riesgo y dentro de este, en aquellos hombres con una expectativa de vida de al menos 10 años.

Grupo de Riesgo: Todos los hombres mayores de 50 años o aquellos mayores de 40 años de raza negra o con el antecedente familiar (padre o hermanos) de cáncer de próstata.

Control: Tacto Rectal (TR) y Antígeno Prostático Específico (APE) anual desde los 40 ó 50 años, según sea el caso, hasta los 70 años. A partir de los 70 años, solo tacto rectal.

### D.4.2 Tacto Rectal

Permite valorar la próstata en tamaño, consistencia, nodulaciones, superficie y bordes. Los hallazgos sospechosos de malignidad son:

1. Aumento de la consistencia.
2. Nódulos.
3. Asimetría.
4. Borramiento de bordes.

Cuando no se encuentran estos hallazgos se denominará tacto negativo (entiéndase no sospechoso de malignidad).

#### D.4.3 Antígeno Prostático Específico (APE)

Dado que la eyaculación puede producir elevación del APE, la muestra de sangre debe tomarse después de 72 horas de la última eyaculación. Deberá esperarse al menos 6 semanas si el paciente ha sufrido un proceso inflamatorio, una biopsia prostática o ha estado con sonda. En caso de una infección urinaria o prostática conocida, el paciente deberá ser sometido a antibioticoterapia durante ese lapso de espera.

Los niveles de APE son proporcionales al riesgo y extensión del cáncer de próstata. (ver Estadio patológico de acuerdo al APE preoperatorio en el punto B.7.2 y Tablas de Partin en el punto B.7.4).

#### D.4.4 Ultrasonido Transrectal (USTR)

Es de gran valor para detectar zonas hipoecoicas sospechosas de malignidad de las que podrán tomarse biopsias dirigidas. También, permite determinar el volumen prostático en forma más precisa o sospechar invasión extraglandular o de vesículas seminales.

El ultrasonido por si solo no excluye la presencia de cáncer prostático, por lo tanto, cuando existe indicación para realizar una biopsia de próstata (ver Biopsia de Próstata en el punto B.4.5) esta debe realizarse sin importar los hallazgos al ultrasonido.

#### D.4.5 Biopsia de Próstata

Indicaciones:

1. Antígeno prostático específico mayor de 4 ng/ml.
2. Tacto rectal sospechoso.
3. Incremento significativo del antígeno: Si la velocidad de incremento del APE es mayor de 0.75 ng/ml/año, se debe biopsiar.
4. Hiperplasia adenomatosa atípica o Neoplasia Intraepitelial de alto grado en biopsia previa.

Técnica:

Las biopsias se realizarán dirigidas por ultrasonido transrectal, usando anestesia local. Para lo esto, se utilizan 10 ml de lidocaína al 2 % en gel intrarectal e inyección de 3 ml a cada lado de las vesículas seminales de una solución al 50 % de lidocaína y bupivacaína

Serie de biopsias:

1. Se toman 4 biopsias de cada zona periférica.
2. Adicionalmente, biopsiar cualquier área hipoecoica en zona periférica.
3. Incluir 2 biopsias de cada zona de transición.
  - a. Si el APE es mayor de 20 ng/ml
  - b. Si es segundo, tercer, etc. set de biopsias.

## Preparación

Antibiótico de amplio espectro vía oral 1 hora antes de la biopsia. Supositorio como laxante o microenema 2 horas antes de la biopsia.

## Biopsia negativa

Si la biopsia es negativa, se hará control a los 6 meses con TR y APE. Si continúa la sospecha de cáncer, debe repetirse la biopsia incluyendo ahora muestras de la zona de transición.

Si la biopsia muestra neoplasia intraepitelial (NIP) de alto grado o hiperplasia adenomatosa atípica (microglandular), debe repetirse la biopsia.

## Biopsia Positiva

Cuando confirmamos el diagnóstico de cáncer de próstata debemos establecer su estadio para definir la conducta terapéutica.

## D.5 Estadiaje

Una vez confirmado el diagnóstico de cáncer de próstata, este se debe estadiar clínicamente, para lo cual contamos con:

### D.5.1 Tacto Rectal

Permite la valoración de la glándula y posible extensión extraprostática.

### D.5.2 Laboratorio

1. Fosfatasa alcalina (FA): Su elevación hace sospechar compromiso óseo o hepático.
2. Fosfatasa ácida (FAC): Su elevación es indicativo de lesión extraprostática.
3. Antígeno Prostático Específico: Los niveles de APE nos permiten establecer el riesgo de enfermedad organoconfinada, localmente avanzada o diseminada. (ver Estadio patológico de acuerdo al APE preoperatorio el punto B.7.2 y Tablas de Partín en el punto B.7.4).

### D.5.3 Biopsia

Permite determinar el grado de diferenciación de acuerdo con la escala de Gleason (ver Clasificación de Gleason en el punto B.7.5).

### D.5.4 Gamagrafía Ósea

Indicaciones en estadiaje

1. Sospecha de metástasis óseas.
2. Tumor clínicamente localizado y APE > 20 ng/ml.

#### D.5.5 Ultrasonido Transrectal

Valoración por posible extensión extraprostática del tumor o invasión de vesículas seminales.

#### D.5.6 Ultrasonido Transabdominal

Valoración de las cadenas ganglionares ilíacas y paraaórticas, hígado y el tracto urinario.

#### D.5.7 Linfadenectomía Pélvica Bilateral

Valoración por metástasis a ganglios linfáticos. No realizarla en tumores clínicamente localizados si:

1. APE < 10 ng/ml.
2. APE < 20 ng/ml y Gleason  $\leq$  6.

### D.6 Tratamiento

Una vez que el caso ha sido debidamente estadiado, el paciente debe ser informado de las opciones de tratamiento con que cuenta, para que en conjunto con el médico tratante se establezca la conducta definitiva. En estadios tempranos las posibilidades en el manejo son: vigilancia, radioterapia o cirugía radical; y en casos especiales la hormonoterapia. Cuando el estadio es avanzado, las opciones en el manejo son: vigilancia, hormonoterapia o radioterapia.

#### D.6.1 Estadios Temprano

Estadios T1a-T1b-T1c-T2a-T2b-T2c.

##### D.6.1.1 Observación

Son candidatos para vigilancia clínica:

1. Pacientes con expectativa de vida menor de 10 años y/o.
2. Tumores bien diferenciados (Gleason < 6).
3. Tumores no palpables (estadio T0-T1a-T1b-T1c).
4. APE < 10 ng/ml

##### D.6.1.2 Radioterapia

Son candidatos para radioterapia con acelerador lineal:

1. Pacientes >70 años.
2. Tumores con Gleason = 5.
3. Enfermedad médica asociada que contraindique cirugía radical.

### D.6.1.3 Prostatectomía Radical

Candidatos:

1. Pacientes con expectativa de vida de al menos 10 años.
2. APE < 20 ng/ml.
3. Grado de Gleason =7.

### D.6.1.4 Hormonoterapia

Candidatos:

1. Pacientes > 70 años con:
  - a. APE > 20 ng/ml ó
  - b. Tumor extenso ó
  - c. Incremento acelerado del APE.

### D.6.1.5 Seguimiento en el Cáncer Temprano

2. Neoadyuvante a Radioterapia en pacientes de alto riesgo recidiva. (ver Riesgo de Recurrencia en el punto B.7.3)

Primer año: TR, APE cada 3 meses. Hemograma, NU, CR, FA y US Abdominal al año.

Segundo año: TR, APE cada 4 meses. Hemograma, NU, CR, FA y US Abdominal al año.

Tercer año en adelante: TR, APE cada 6 meses. Hemograma, NU, CR, FA y US Abdominal al año.

Otros estudios

Gamagrafía ósea

Pacientes que desarrollen durante el seguimiento dolor o elevación de la fosfatasa alcalina (por posible compromiso óseo).

### D.6.1.6 Falla de Terapia Curativa

1. Post prostatectomía radical cuando APE > 0. 2 ng/ml.
  - a. Si se trata de recidiva local única y el APE es = 2 ng/ml el manejo es radioterapia.
  - b. Si se sospecha enfermedad recidivante sistémica (APE elevado en primer año luego de la prostatectomía radical ó APE > 2 ng/ml) el manejo es hormonoterapia.

El primer control de APE posterior a prostatectomía radical debe hacerse a las 6 semanas.

## 2. Post radioterapia

a. Cuando APE > 0.5 ng/ml ó

b. Incremento del APE en 3 determinaciones consecutivas a partir del nadir. Espacio entre las determinaciones 3 a 6 meses.

El APE nadir se define como el nivel más bajo de APE medido luego de la radioterapia.

Cuando el APE se eleva posterior a radioterapia el manejo es hormonoterapia.

### D.6.1.7 Margen Positivo

Implica células neoplásicas en contacto con el margen marcado con tinta. Así pueden existir tres posibilidades:

1. Total preservación de la cápsula: El tumor excede el margen marcado con tinta en una porción limítrofe de la próstata que aparenta estar anatómicamente intacta. En este caso, la recurrencia local es igual al cáncer localizado.

2. Penetración de la cápsula: Tumor que se extiende en forma irregular, astilla el margen. Es un hallazgo común en el ápex.

3. Perforación de la cápsula: El tumor se extiende a la grasa periprostática o tejido adyacente. Corresponde a un estadio patológico pT3.

En caso de margen positivo, el manejo posterior dependerá del valor del APE. Se seguirán los mismos lineamientos que para falla de terapia curativa (ver Falla de terapia curativa en el punto B.6.1.6).

### D.6.2 Estadio Avanzado

Estadios T3a-T3b-T4a-T4b.

#### D.6.2.1 Tratamiento Sintomático

Pacientes en quienes la terapia hormonal haya fallado (tumores hormono-resistentes), o en malas condiciones generales (fase terminal).

#### D.6.2.2 Hormonoterapia

Indicaciones:

1. Pacientes en quienes a fallado la terapia curativa (ver Falla de terapia curativa en el punto B.6.1.6).

2. Extensión extraprostática durante cirugía radical.

3. Enfermedad extraprostática en estudios por imagen: Invasión de ganglios linfáticos, metástasis óseas.

4. APE > 20 ng/ml.

5. Fosfatasa ácida elevada.

### D.6.2.3 Radioterapia

1. Recidiva local: Cuando exista evidencia de recidiva única en sitio de la anastomosis uretrovesical o sospecha de la misma por aumento del APE luego de un año de la cirugía.

2. Radioterapia Paliativa: Para control del dolor debido a metástasis óseas.

### D.6.2.4 Seguimiento en el Cáncer Avanzado

Primer año: cada 3 meses. Hemograma, NU, CR, F. alcalina y US al año.

Segundo año: cada 4 meses. Hemograma, NU, CR, F alcalina y US al año.

Tercer año en adelante: cada 6 meses.

Gamagrafía ósea: Para considerar radioterapia paliativa por dolor.

## D.7 Anexos

### D.7.1 Clasificación TNM

Tumor primario (T)

T1 Tumor clínicamente inaparente, no visible por imágenes

T1a Tumor como hallazgo histológico incidental

< 5% del tejido resecado

< de 3 chips

T1b Tumor como hallazgo histológico incidental

> 5% del tejido resecado

> de 3 chips

T1c Tumor identificado por biopsia por aguja tomada por APE elevado

T2 Tumor confinado a la próstata

T2a Tumor que involucra la mitad o menos de un lóbulo

T2b Tumor que involucra más de la mitad de un lóbulo pero no ambos lóbulos

T2c Tumor que involucra ambos lóbulos

T3 Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática

T3a Extensión extraprostático unilateral

Extensión extraprostática bilateral

T3b Invasión de Vesículas Seminales

T4 Tumor fijo o que invade estructuras adyacentes diferentes a Vesículas Seminales

T4a Tumor que invade cuello vesical y/o esfínter externo y/o recto

T4b Tumor invade músculos elevadores y/o está fijo a la pared pélvica

Ganglios Regionales (N)

N0 Sin evidencia de invasión ganglionar.

N1 Compromiso de ganglio ipsilateral único =2 cm

N2 Compromiso de ganglio único > 2cm pero < 5 cm ó compromiso de múltiples ganglios < 5cm

N3 Compromiso de ganglio = 5 cm

Metástasis a Distancia (M)

M0 Sin evidencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

#### D.7.2 Estadio Patológico de Acuerdo al APE Preoperatorio

APE ng/ml	Organoconfinado	Extraprostático
0.0 - 4.0	75 %	25 %
4.0 - 10.0	53 %	47 %
> 10	28 %	72 %
> 20	20 %	80 %

#### D.7.3 Riesgo de Recurrencia

Bajo Riesgo	T1c-T2a y APE = 10 ng/ml y Gleason = 6	> 85% a 5 años sobrevida libre APE
Riesgo Intermedio	T2b o APE 10 a 20ng/ml ó Gleason 7	Aproximadamente 50 % a 5 años libre APE
Alto Riesgo	T2c ó APE > 20 ng/ml ó Gleason = 8	33% a 5 años libre APE

#### D.7.4 Tablas de Partin

Las tablas de Partin sirven para predecir la probabilidad de un paciente de presentar enfermedad organoconfinada (OC), invasión de la cápsula (CP), invasión de las vesículas seminales (VS) e invasión de los ganglios linfáticos (GL) a partir del estiaje clínico que se le ha hecho al paciente, el nivel de APE y el grado de Gleason reportado en la biopsia por aguja. En las siguientes tablas, los números que aparecen para cada estadío representan el porcentaje promedio, siendo las cifras entre parentesis los rangos porcentuales de donde se origina dicho promedio.

### D.7.5 Clasificación de Gleason

El grado tumoral parece ser el factor pronóstico más importante en cáncer de próstata. El sistema más utilizado es el sistema de Gleason, que está basado en criterios de la arquitectura.

El grado de Gleason se obtiene sumando el patrón dominante o primario y el patrón secundario, siendo el rango de la clasificación de 2 a 10. Se acepta que tumores con puntaje de Gleason 2 a 4 tienen baja agresividad biológica, puntajes de 5 a 6 tienen una agresividad intermedia y aquellos con Gleason = 7 son tumores biológicamente agresivos.

#### Patrón 1:

Microglándulas redondeadas u ovoides, monoestratificadas, con citoplasma claro, sin estroma interglandular, estando todo el conjunto glandular bien delimitado del entorno.

#### Patrón 2:

Glándulas más irregulares, citoplasmas claros, la delimitación con el entorno es irregular, con pérdida de glándulas y estroma interglandular.

#### Patrón 3:

1. Glándulas más irregulares, anguladas en muchas zonas con amplia separación glandular, citoplasmas basófilos, definición mal definida del entorno.
2. Presencia de microglándulas, que suelen mezclarse con el patrón anterior.
3. Es el típico patrón cribiforme o papilar, sin necrosis.

#### Patrón 4:

Progresiva fusión de glándulas.

1. Células claras.
2. Células oscuras.

#### Patrón 5:

Es la forma más indiferenciada en las que se incluyen las variantes comedocarcinomasas y las formas cordonaes o sólidas con ocasionales glándulas. También se incluyen las variantes con células en anillo de sello.

## CÁNCER DE PENE

### E.1 Generalidades

El cáncer del pene es una de las neoplasias menos frecuentes del aparato genitourinario en países con buen nivel de desarrollo sanitario como el nuestro. Sin embargo, las complicaciones y la mortalidad no son despreciables por lo que un abordaje oportuno y orientado de la lesión inicial es fundamental para el pronóstico del paciente. En Costa Rica, para el año 200 se reportaron 27 nuevos casos, con una tasa de incidencia de 0.68 por 100.000 hombres.

El cáncer de pene comprende del 2% al 5 % de los tumores urogenitales y se presenta en la mayoría de los casos a partir de la quinta década. El factor etiológico más comúnmente asociado a una mala higiene genital. La acumulación de esmegma, sobretodo en presencia de fimosis, puede producir inflamación crónica y llevar, a través de carcinogénicos aún no identificados, al cáncer. El Virus del Papiloma Humano se ha relacionado también con el cáncer de pene a través de la inactivación de genes supresores.

Localización: Glande 48%, Prepucio 21%, Glande y Prepucio 9%, Surco Balanoprepuciano 6%<sup>5</sup>.

Usualmente se presenta como una lesión indurada o eritematosa, palpable, ulcerada y/o vegetante. En muchas ocasiones no se hace evidente hasta quitar el prepucio fimótico durante la circuncisión. Otros síntomas incluyen dolor, secreción y sangrado.

El 58 % de los pacientes presentan adenopatías inguinales al momento del diagnóstico. De estos, el 45 % son metastásicas y el resto son linfadenopatías inflamatorias.

Por otro lado, el 20 % de los pacientes con tumores clínicamente negativos por metástasis linfáticas al momento del diagnóstico tendrán metástasis ocultas.

## E.2 Histología

El 96 % de los casos corresponden a carcinoma epidermoide. Otros tipos incluyen carcinoma basocelular, melanoma, sarcoma de Kaposi o infiltraciones secundarias a linfomas o leucemias.

El carcinoma epidermoide se clasifica a su vez en tres categorías: mal diferenciado, moderadamente diferenciado y bien diferenciado. Los pacientes con tumores bien diferenciados presentan metástasis linfáticas en más del 50 % de los casos.

### E.2.1 Carcinoma in Situ

1. Enfermedad de Bowen: Es un carcinoma in situ que típicamente involucra el prepucio.
2. Eritroplasia de Queyrat: Lesión rojiza con ulceración que usualmente involucra el glande.

Aproximadamente el 10 % de los carcinomas in situ progresan a cáncer invasor.

### E.2.2 Lesiones premalignas

1. Leucoplaquia: Placa blanquecina que típicamente involucra el meato uretral, principalmente ocurre en diabéticos. Esta lesión puede preceder u ocurrir simultáneamente con cáncer de pene.
2. Balanitis Xerótica Obliterans: Lesión blanquecina que compromete el meato produciendo estenosis. Frecuente en diabéticos.
3. Tumor de Buschke-Lowenstein: Lesión verrucosa, histológicamente benigna con tendencia al crecimiento extenso y recurrente pero no es infiltrante. Se relaciona al papovavirus.

### E.3 Diseminación

### E.4 Diagnóstico Diferencial

### E.5 Pronóstico

1. Local: Extensión a cuerpos cavernosos o uretra.

2. Linfática: La diseminación inicial es vía linfática a los ganglios femorales e iliacos. El prepucio drena a los ganglios inguinales superficiales (superficial a la fascia lata) mientras el glande y los cuerpos cavernosos drenan a los ganglios inguinales superficiales y profundos (profundos a la fascia lata). El drenaje de los ganglios inguinales es a los ganglios pélvicos. Existen múltiples comunicaciones cruzadas por lo que el drenaje peneano es bilateral.

3. Hematógena: A pulmón, hígado, hueso y cerebro; presentándose en menos del 10 % de los casos.

1. Chancro sifilítico.

2. Chancroide.

3. Condiloma acuminado.

El predictor más importante para definir sobrevida es el estadio tumoral, y dentro de este, la presencia de enfermedad linfática.

### E.6 Estudio Diagnóstico

#### E.6.1 Estudio Clínico

En la historia clínica se debe investigar acerca de la forma en que se inició la lesión, su tiempo de evolución y tratamientos previos. En el examen físico se prestará particular atención al aspecto de la lesión, si hay o no infección agregada y se hará una palpación minuciosa del pene, proximal a la lesión con el fin de definir su extensión proximal. Deberán palparse adecuadamente el cuerpo esponjoso y los cuerpos cavernosos.

En las regiones inguinales deberán palparse y anotarse las características de las adenopatías que a menudo acompañan a la lesión inicial.

Cuando un paciente se presenta con una lesión peneana sospechosa, debe recibir tratamiento antibiótico adecuado (local y/o sistémico). De no sanar en 2 a 3 semanas la lesión debe ser biopsiada.

#### E.6.2 Biopsias

Deberá tomarse siempre biopsia antes de decidir la cirugía definitiva. Esto, con el fin de confirmar el diagnóstico y valorar la profundidad de la lesión. La biopsia puede ser excisional en casos de lesiones prepuciales o incisional en caso de lesiones localizadas en el cuerpo del pene. En casos muy evidentes podría efectuarse una biopsia por congelación bajo anestesia y decidir la cirugía resectiva en el mismo tiempo operatorio.

Una vez confirmado el diagnóstico el tratamiento dependerá del estadio.

### E.7 Estadiaje

1. Tumor primario: Con el estudio anatomopatológico del tumor primario se define la estirpe histológica y la extensión local del tumor (profundidad).

2. Laboratorio:

a. Fosfatasa alcalina: Su elevación hace sospechar compromiso óseo o hepático.

### E.8 Tratamiento

#### E.8.1 Del Tumor Primario (T).

3. Ultrasonido: Valoración por invasión linfática regional y de hígado.

4. TAC Abdomen: Valoración por invasión a ganglios pélvicos y paraaórticos e hígado.

5. Radiografía de Tórax PA y Lateral: Valoración por metástasis pulmonares.

6. TAC de Tórax: Cuando exista duda en radiografía de tórax.

7. Gamagrafía Ósea: Valoración ante sospecha de metástasis óseas.

1. Carcinoma in situ:

a. Biopsia con margen negativo: vigilancia.

b. Biopsia con margen positivo: Resección mayor con margen adecuado.

2. Carcinoma Invasor T1, T2, o T3:

Resección con 2 cm. de margen libre, por lo cual dependiendo de la localización el tratamiento será:

a. Circuncisión: Cuando tumor involucra sólo al prepucio.

b. Penectomía parcial.

c. Penectomía total.

#### Penectomía

Deberá efectuarse una vez obtenido el reporte formal de la biopsia. La decisión de si se hace penectomía parcial o total dependerá de la extensión proximal de la lesión y siempre y cuando la cirugía parcial permita un adecuado margen proximal libre de tumor. Si la penectomía parcial no va a permitir al paciente miccionar de pie en forma confortable, es preferible efectuar una penectomía total asociando una uretrotomía perineal.

## E.8.2 Del Componente Ganglionar (N)

Cuando se documentan adenopatías inguinales al momento de tratar el tumor primario, debe darse tratamiento con antibióticos por 6 semanas, al cabo de las cuales deberá revalorarse, con el fin de diferenciar entre linfadenitis infecciosa o linfadenopatía metastásica. Para esta revaloración puede ser necesario repetir estudios por imagen (Ultrasonido o TAC). En todo caso, esa revaloración debe definir si hay ganglios presentes o no.

La cirugía debe ser el tratamiento primario, sin embargo en protocolos autorizados podría emplearse combinada con quimioterapia.

### E.8.2.1 Ganglios no Presentes

(después de 6 semanas de antibióticos)

Si la lesión primaria es bien diferenciada histológicamente y menos de T2 se debe observar con examen físico periódico. Si el examen se mantiene negativo, se continúa la observación. En caso de que los ganglios lleguen a ser palpables, se procederá a una linfadenectomía inguinal superficial; si estos ganglios son negativos se continuara en observación, si son positivos se procede con una linfadenectomía inguinal profunda e iliaca.

Si la lesión primaria es moderada o mal diferenciada (grado II o III) o el estadio es T2 o mayor, se debe proceder con una Linfadenectomía Inguinal Superficial Bilateral y el espécimen es enviado a biopsia formal. Si los ganglios son negativos, se continúa en observación pero si son positivos, debe completarse con una Linfadenectomía inguinal profunda e ilíaca.

### E.8.2.2 Ganglios Presentes

(después de 6 semanas de antibióticos)

Si son bilaterales se procede a efectuar una Linfadenectomía Ilioinguinal Bilateral. Si los ganglios son palpables únicamente a un lado se deberá efectuar una Linfadenectomía ilioinguinal ipsilateral y una Linfadenectomía Contralateral Superficial. Si en la biopsia por congelación los ganglios contralaterales son negativos, se observará. En caso de ser positivos, se complementará con una Linfadenectomía ilioinguinal.

No se conoce ningún caso de pacientes que hayan sobrevivido con lesiones metastásicas a los ganglios ilíacos comunes o para-aórticos, por lo que la confirmación de lesiones positivas en estos sitios, hace innecesaria la cirugía radical. Metástasis en ganglios pélvicos en ausencia de metástasis inguinales es un hecho sumamente raro, en varios estudios recientes no se ha encontrado esta situación.

Seguimiento: examen físico cada dos meses durante 2 años y luego cada seis meses.

### E.8.3 Aspectos Especiales de la Cirugía

La linfadenectomía inguinal ha sido un procedimiento operatorio de alta morbilidad en lo que respecta a necrosis de los colgajos, linfocele, infección local, edema de miembros inferiores y trombosis venosa. Por este motivo se recomiendan los siguientes cuidados pre, trans y postoperatorios:

1. Antes de proceder a una linfadenectomía deberá agotarse una etapa de 6 semanas de antibioticoterapia.
2. Deberá utilizarse anticoagulación profiláctica pre, trans y postoperatoria.
3. Deberá emplearse una técnica quirúrgica con incisiones que preserven la vascularidad de los colgajos como la descrita por Fraley, con dos incisiones en "U" en regiones ilíaca e inguinal ("U" invertida).
4. En el transoperatorio los colgajos deben ser tratados con especial cuidado, manteniéndolos humedecidos con suero salino y evitando adelgazarlos excesivamente.
5. Ligar cuidadosamente los linfáticos.
6. En caso de que sólo esté indicada la linfadenectomía superficial, es recomendable preservar la vena safena.
7. Debe hacerse transposición del músculo sartorio para proteger los vasos ilíacos.
8. Drenar adecuadamente la herida tanto en la región ilíaca como en la inguinal.
9. Se recomienda un vendaje pre, trans y postoperatorio (hasta que el paciente deambule libremente) de ambos miembros inferiores, hasta el muslo.
10. Proteger con antibióticos, pre, trans y postoperatoriamente.

### E.8.4 Radioterapia y Quimioterapia

El cáncer del pene es poco sensible a estas modalidades de tratamiento y nunca deberán emplearse como tratamientos primarios, sino como paliativos, cuando el paciente consulta en una etapa muy avanzada o cuando recidiva después del manejo quirúrgico antes descrito.

## E.9 Anexos

### E.9.1 Clasificación TNM

Tumor primario (T)

TX Tumor primario no puede ser valorado

T0 No evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ

Ta Carcinoma verrucoso no invasor

- T1 Invasión del tejido conectivo subepitelial
- T2 Invasión de cuerpo cavernoso o esponjoso
- T3 Invasión de uretra o próstata
- T4 Invasión de estructuras adyacentes
- Ganglios regionales (N)
- NX Ganglios no pueden ser valorados
- N0 Sin metástasis ganglionares regionales
- N1 Ganglio único, inguinal superficial
- N2 Ganglios inguinales superficiales múltiples o bilaterales
- N3 Ganglio inguinal profundo o ganglio pélvico uni o bilateral
- Metástasis a distancia (M)
- MX Metástasis no valorables
- M0 Sin metástasis a distancia
- M1 Metástasis a distancia presente.

## **F. CÁNCER DEL UROTELIO**

### **F.1.1 Generalidades**

Los tumores de la pélvis renal representan aproximadamente el 10% de todos los tumores renales y cerca del 5% de todos los tumores uroteliales. Los tumores del uréter son menos frecuentes y su incidencia es una cuarta parte de los tumores de pélvis renal.

Los tumores uroteliales del tracto superior raramente ocurren antes de los 40 años, siendo la edad media de aparición a los 65 años.

Los tumores del tracto superior ocurren en el 2 a 4 % de los pacientes con cáncer de vejiga.

Al igual que con el cáncer de vejiga las mujeres que desarrollan tumores ureterales tienen 25% mayor probabilidad de morir de la enfermedad que el hombre.

Aproximadamente el 85% de los tumores de pélvis renal son papilares y el 15% sésiles. Además, 50 a 60% de estos tumores son invasores. La fina capa muscular de la pélvis y del uréter favorece una penetración más temprana de los tumores invasores que lo observado en los tumores vesicales.

En cuanto a localización de los tumores ureterales son más frecuentes en su porción distal (70%), luego porción media (25%) y por último el segmento proximal (5%).

Si bien no se conoce la etiología, existen algunos factores que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad.

El factor pronóstico está dado principalmente por el estadio y grado tumoral (1,4).

### F.1.2 Factores de Riesgo

1. Tabaquismo: El fumado se ha asociado a un riesgo 3 veces mayor de desarrollar carcinoma transicional del tracto superior. El riesgo es mayor para cáncer ureteral que para pélvis y está relacionado a la dosis.

2. Ingesta de Café: Tomar café en abundancia aumenta el riesgo de cáncer del tracto superior. Se ha reportado un riesgo relativo de 1.8 para quienes toman más de 7 tazas de café por día.

3. Analgésicos: Se ha encontrado que el 22% de los pacientes con tumores de la pélvis renal y el 11% con tumores ureterales tienen historia de abuso de analgésicos. Aisladamente la necrosis papilar y el abuso de fenacetina producen un riesgo relativo 6.9 y 3.6 respectivamente; juntos aumentan el riesgo 20 veces.

4. Factores ocupacionales: Se ha reportado un riesgo aumentado en trabajadores de industrias químicas, petroquímicas y de plásticos.

5. Irritación Crónica: La infección bacteriana crónica asociada con cálculos urinarios y obstrucción predispone a carcinoma epidermoide o, menos comúnmente adenocarcinoma urotelial.

6. Ciclofosfamida: Como con los neoplasias vesicales, los tumores inducidos por este agente generalmente son de alto grado y muy agresivos.

7. Ingestión de hierbas chinas: Una neuropatía crónica asociada con la ingestión de hierbas chinas para bajar de peso que están contaminadas con A. fangchi causas carcinoma urotelial. Casi la mitad de los pacientes con enfermedad renal bilateral causada por A.fangchi tienen cáncer urotelial, el 90% son en el uréter o pelvis renal.

8. Herencia: Se ha reportado cáncer urotelial en varios síndromes de cáncer familiar, como Síndrome de Lynch II.

9. Neuropatía de los Balcanes: Estos tumores son generalmente de bajo grado y con mayor frecuencia bilaterales y múltiples que los tumores transicionales de otras etiologías.

### F.1.3 Histología

Más del 90% de los carcinomas del tracto superior son de células transicionales, un 0.7% a 7% corresponden a carcinomas epidermoides los cuales frecuentemente están asociados a la presencia por largo tiempo de cálculos coraliformes infectados y a la calcificación papilar difusa, especialmente por abuso de analgésicos. Además, el adenocarcinoma se presenta en menos del 1% de todos los tumores de pelvis, generalmente asociado a inflamación crónica.

Al igual que en vejiga se observan papilomas invertidos, que aunque son considerados benignos se ha reportado malignidad en el 18% de los papilomas invertidos del uréter.

#### F.1.4 Diseminación

1. Local: Dentro del parénquima renal o estructuras vecinas.
2. Linfática: Los sitios más frecuentes son ganglios para-aorticos, paracavos, e iliacos comunes y pélvicos ipsilaterales.
3. Vascular: Los sitios más frecuentes son: Hígado, pulmón y hueso.

#### F.1.5 Estudio Diagnóstico

En la historia clínica deben incluirse antecedentes como la exposición a CÁNCERígenos y examen físico completo con palpación abdominal, regiones supraclaviculares y tacto rectal.

La hematuria, macroscópica o microscópica (= 3 GR por campo de alto poder) es el síntoma inicial más frecuente, observándose en el 75% de los casos. El dolor lumbar se presenta en más del 30% de los casos y usualmente se debe a la obstrucción gradual y distensión del sistema colector. Ocasionalmente, el paciente puede presentar dolor cólico intenso por el paso de coágulos que distiende el sistema colector. En el 10 a 15% de los casos cursan asintomáticos y se descubren en forma incidental.

Un pequeño grupo de pacientes se presenta con síntomas de enfermedad avanzada con tumoración abdominal o en flanco, pérdida de peso, anorexia y/o dolor óseo.

##### F.1.5.1 Estudios de Laboratorio

Deben incluir:

1. Hemograma completo, glicemia, nitrógeno ureico, creatinina, pruebas de Coagulación.
2. Examen general de orina.
3. Urocultivo.
4. Citología urinaria: Busca detectar células tumorales exfoliadas. En caso de duda diagnóstica puede ser de utilidad obtener células descamadas a través de un lavado por ureteroscopía o con cepillo.

##### F.1.5.2 Estudios por Imágen

Cuando se sospecha la presencia de un tumor del tracto superior deben realizarse los estudios por imágenes que permitan aclarar el diagnóstico.

1. Ultrasonido: Es útil para diferenciar tumores uroteliales de cálculos radiolúcidos.
2. Pielograma intravenoso: 50 a 75% de los pacientes presentan defectos de llenado, el cual típicamente es irregular y en continuidad con la pared del sistema colector. En el riñón, el tumor puede producir llenado incompleto o ausencia de llenado de un infundíbulo o cáliz.

En el 10 a 30% de los pacientes el tumor causa obstrucción o no visualización del sistema colector.

Debe estudiarse cuidadosamente el riñón contralateral y ambos ureteros.

3. Pielograma retrógrado: La sensibilidad del estudio retrógrado para diagnosticar cáncer urotelial es mayor del 75%.

4. Tomografía axial computarizada: Tiene mayor sensibilidad que la radiología convencional.

#### F.1.5.3 Estudios Endoscópicos

Cistoscopia: La cistoscopia debe realizarse siempre, debido a la alta incidencia de tumores vesicales en pacientes con cáncer del tracto urinario superior. Además, realizarla durante el episodio de hematuria permite localizar cual es el tracto superior que está sangrando.

Ureteroscopia: Permite la valoración directa del uréter y la pélvis así como la toma de muestras para biopsia o citología y eventualmente fulguración de tumores. Sin embargo, por tratarse de un estudio invasivo, que requiere anestesia general y con complicaciones potenciales importantes, se deja como alternativa cuando existe duda diagnóstica y sólo si el tratamiento puede ser modificado de acuerdo al resultado.

#### F.1.6 Estadiaje

1. Tumor primario: Con el estudio anatomopatológico del tumor primario se define la estirpe histológica y la extensión local del tumor (profundidad e invasión local).

2. Laboratorio:

a. Fosfatasa alcalina (FA): Su elevación hace sospechar compromiso óseo o hepático.

b. Pruebas de Función Hepática: Su elevación hace sospechar metástasis hepáticas.

3. Ultrasonido: Valoración por invasión local, linfática regional y de hígado.

4. TAC Abdomen: Valoración por invasión a ganglios (paraaorticos, paracavos iliacos y/o pélvicos) e hígado.

5. Radiografía de Tórax PA y Lateral: Valoración por metástasis pulmonares.

6. TAC de Tórax: Cuando exista duda en radiografía de tórax o para definir alguna lesión intratorácica.

7. Gamagrafía Ósea: Valoración ante sospecha de metástasis óseas.

#### F.1.7 Tratamiento

##### F.1.7.1 Tumores de Pélvis Renal

1. Nefroureterectomía Radical

Candidatos:

a. Estadio T1 a T3, N0 a N2, M0

b. Tumores de alto grado.

c. Tumores extensos.

## 2. Nefrectomía parcial o Pielotomía y ablación tumoral

Considerar en:

- a. Tumor en riñón único,
- b. Tumor bilateral sincrónico.
- c. Predisposición a recurrencias múltiples (p.e. Neuropatía de los Balcanes).

### F.1.7.2 Tumores del Uréter

#### 1. Ureterectomía segmentaria con anastomosis terminoterminal

Candidatos:

- a. Tumores no invasores grado 1 ó 2 de uréter proximal.
- b. Tumores no invasores grado 1 ó 2 de uréter medio.
- c. Tumores grado 3 con riñón único.

#### 2. Ureterectomía distal con ureteroneocistostomía

Candidatos:

- a. Tumores del uréter distal que no pueden ser removidos completamente por vía endoscópica.
- b. Tumores de uréter distal de alto grado.

#### 3. Resección endoscópica

Candidatos:

- a. Tumores que puedan ser removidos en su totalidad por vía endoscópica.
- b. Tumores T1 y T2 de bajo grado, N0, M0.

### F.1.7.3 Seguimiento

Primer año: Examen físico, citología (solo casos alto grado) y cistoscopia cada 3 meses.

Segundo y Tercer año: Examen físico, citología (solo casos alto grado) y cistoscopia cada 6 meses.

Cuarto año en adelante: Idem anterior pero cada año.

Otros estudios

Radiografía de Tórax y PFH

En pacientes de alto riesgo (alto grado o enfermedad invasiva). Pielograma Intravenoso

Cada año en pacientes tratados conservadoramente (a quienes no se les realizó nefroureterectomía radical).

#### Gamagrafía ósea

Si existe sospecha metástasis ósea (Fosfatasa alcalina elevada o dolor óseo).

#### F.1.7.4 Quimioterapia

Los regímenes de quimioterapia sistémica son los mismos que se utilizan en cáncer urotelial de vejiga.

Indicaciones:

1. Tumores con metástasis a distancia.
2. Tumor no metastásico en paciente con contraindicación para cirugía.

#### F.1.8 Anexos

##### F.1.8.1 Clasificación TNM

Tumor primario (T)

Tis Carcinoma in situ

Ta Tumor papilar confinado a la mucosa (por arriba de membrana basal)

T1 Invade el tejido conectivo subepitelial (penetra membrana basal e invade la lámina propia)

T2 Invasión la muscularis propria

T3 Invasión de tejido peripiélico o periureteral o el parénquima renal

T4 Órganos adyacentes

Ganglios regionales (N)

N1 Ganglio único = 2 cm. en su diámetro mayor

N2 Ganglio único 2-5 cm. o múltiple de menos de menos de 5 cm de diámetro

N3 Ganglios = 5 cm. en su diámetro mayor

Metástasis a distancia (M)

M Metástasis hematógenas o ganglionares a distancia

### F.1.8.2 Sobrevida en Tumores Uroteliales del Tracto Superior

Tumor Sobrevida a 5 años (%)

Grado

1-2 40 - 87

3-4 0 - 33

Estadio T

A,1,cis 60 - 90

2 43 -75

3 16 – 33

4 0 – 5

N+ 0 - 4

M+ 0

## F.2 Cáncer de Vejiga

### F.2.1 Generalidades

El cáncer vesical es más frecuente en el hombre con una relación 2.7 a 1. En Costa Rica, durante el año 2000 se reportaron 104 nuevos casos, con una tasa de incidencia por 100.000 habitantes de 2.64; correspondiendo por sexo, a 3.83 por cada 100.000 hombres y 1.43 por cada 100.000 mujeres.

El 75 % de los casos se presentan como tumores superficiales. El 65 % de estos recurrirán en los primeros 5 años y a los 15 años, el 88% han recurrido. La progresión en general del cáncer superficial al invasor es de 15%.

El 25 % restante de los tumores se presentan como invasores al momento del diagnóstico y la mitad de estos tienen ya metástasis ocultas. La mayoría de los pacientes con cáncer invasor (85 % a 92 %) tendrán este nivel de invasión desde al momento del diagnóstico. Casi todos los pacientes con cáncer metastásico mueren en los primeros 2 años.

### Riesgo de recurrencia y progresión

Estadio	Recurrencia	Progresión
Ta grado I - II	50 %	Baja (10 %)
Ta grado III	60 %	Moderada
T1 grado I - II	50 %	Moderada (30 %)
T1 grado III	70 %	Alta (70 %)
CIS	50 – 90 %	Alta (40 – 83 %)

## F.2.2 Factores de Riesgo

1. Tabaquismo.
2. Exposición a químicos industriales: personal de la industria química, petrolera, del caucho y cueros.
3. Trauma físico del urotelio: cálculos, irritación crónica, radioterapia pélvica.

## F.2.3 Histología

Más del 90% de los carcinomas vesicales son de la variedad de células transicionales, un 3% a 7% corresponden a carcinomas epidermoides y un 2% a adenocarcinomas.

Las neoplasias de vejiga se clasifican en tumores de alto y bajo grado, de acuerdo al grado de anaplasia presente. Los tumores de bajo grado son siempre papilares, no invasivos y exhiben un pleomorfismo nuclear y celular limitado. Por lo general, tienen buen pronóstico aunque pueden recurrir como alto grado en 2% a 10 % de los pacientes. Los tumores de alto grado pueden ser papilares, nodulares o de patrón mixto y exhiben un considerable pleomorfismo celular y anaplasia. Tienen un potencial metastásico y son letales en cerca del 60 % de los casos en los 10 años siguientes al diagnóstico.

El cáncer epidermoide se asocia con historia de infecciones crónicas, cálculo vesical o uso crónico de sonda.

El Adenocarcinoma, en la mayoría de los casos, es metastásico siendo los sitios más frecuentes: recto, estómago, endometrio, mama, próstata y ovario. Cuando son primarios -rara vez- la mayoría son mal diferenciados e invasores.

## F.2.4 Diseminación

1. Local: A órganos vecinos (extravesical). Más del 40% de los pacientes sometidos a cistectomía radical por cáncer invasor tienen compromiso de próstata, principalmente uretra prostática.
2. Linfática: En algunos casos ocurren más temprano e independiente de las metástasis vasculares.
3. Vascular: Los sitios más frecuentes son: Hígado 38%, pulmón 36%, hueso 27%, suprarrenales 21%, e intestino 13%.

## F.2.5 Estudio Diagnóstico

En la historia clínica deben incluirse antecedentes como la exposición a CÁNCERígenos y examen físico completo con palpación abdominal, regiones supraclaviculares y tacto rectal.

La hematuria, macroscópica o microscópica (= 3 GR por campo de alto poder) es el síntoma inicial más frecuente, observándose en el 85% de los casos. En algunos casos se acompaña de irritabilidad vesical con urgencia, frecuencia y disuria. Estos síntomas se asocian a carcinoma in situ (CIS) o carcinoma invasor. En vista de que la hematuria se puede originar en cualquier parte del tracto urinario se debe solicitar un estudio por imagen que lo abarque en su totalidad (pielograma intravenoso o ultrasonido).

### F.2.5.1 Estudios de Laboratorio

Deben incluir:

1. Hemograma completo, glicemia, nitrógeno ureico, creatinina, pruebas de Coagulación.
2. Examen general de orina.
3. Urocultivo.
4. Citología urinaria: En el procedimiento se tomarán muestras de orina y muestras de lavado con suero salino para citología urinaria antes de iniciar la resección del tumor. Busca detectar células tumorales exfoliadas. Tiene mayor sensibilidad en tumores de alto grado y CIS (90%) que en tumores de bajo grado (= 30%).

### F.2.5.2 Estudio Endoscópico

Cuando se sospecha la presencia de un tumor vesical se debe proceder con cistoscopia y biopsia. Esta biopsia generalmente se realiza en forma de resección transuretral por lo cual se realiza bajo anestesia y procurando ser excisional.

Cistoscopia. El paciente con fuerte sospecha de carcinoma vesical debe ser explorado bajo anestesia. El reporte de la cistoscopia debe incluir: localización topográfica del tumor, el tamaño, la superficie, el pedículo (tumor sésil o pediculado), el aspecto de la mucosa alrededor del tumor, y si el tumor es único o múltiple. El resto de la mucosa deberá explorarse cuidadosamente para descartar carcinoma in situ (CIS).

Palpación bimanual Deberá efectuarse antes y después de la resección transuretral del tumor. Como datos deberán consignarse la presencia o no de masa palpable, la movilidad de la masa y de la vejiga, extensión a la pared pélvica o en masas anteriores a la pared abdominal o al pubis. Deben definirse además las características de la próstata.

Una vez confirmado el diagnóstico de cáncer de vejiga debemos estadiarlo para valorar el tratamiento definitivo.

### F.2.6 Estadiaje

1. Tumor primario: Con el estudio anatomopatológico del tumor primario se define la estirpe histológica y la extensión local del tumor (profundidad).
2. Laboratorio:
  - a. Fosfatasa alcalina (FA): Su elevación hace sospechar compromiso óseo o hepático.
3. Ultrasonido: Valoración por invasión local, linfática regional y de hígado.
4. TAC Abdomen: Valoración por invasión a ganglios pélvicos y paraaorticos, hígado y suprarrenales.
5. Radiografía de Tórax PA y Lateral: Valoración por metástasis pulmonares.
6. TAC de Tórax: Cuando exista duda en radiografía de tórax.
7. Gamagrafía Osea: Valoración ante sospecha de metástasis óseas.

## F.2.7 Tratamiento

El tratamiento inicial de todo tumor vesical es la resección transuretral con electrofulguración del mismo.

Salvo excepciones, la masa o masas vesicales deberán ser reseçadas en su totalidad y se debe enviar a anatomía patológica en forma separada el tejido del tumor y una muestra de la base del tumor en busca de músculo (estadiaje), posteriormente se deben fulgurar los bordes. Adicionalmente, se debe biopsiar cualquier área sospechosa. En cáncer superficial, las posibilidades en el manejo son: resección transuretral solamente o resección más terapia Intravesical adyuvante.

### F.2.7.1 Tumores Superficiales

Estadios: Ta, T1 y Carcinoma in situ

#### F.2.7.1.1 Resección Transuretral Solamente

Candidatos:

- a. Estadio Ta grado I y II.
- b. Estadio T1 grado I y II.
- c. Primera lesión.
- d. Lesión única

#### F.2.7.1.2 Resección Transuretral más Terapia Intravesical Adyuvante

Candidatos:

- e. Estadio Ta grado III.
- f. Estadio T1 grado III.
- g. Carcinoma in situ (BCG).
- h. Tumoraciones múltiples (más de 4).
- i. Tumoración extensa (> 5 cm.).
- j. Tumoración recurrente: dentro de un lapso de 2 años.

##### F.2.7.1.2.1 Terapia Intravesical adyuvante

Se utiliza con más frecuencia para prevenir la recurrencia de tumores después de una resección completa de la o las lesiones primarias o para prevenir la progresión de la enfermedad y menos frecuentemente para erradicar tumor vesical existente o residual.

Un determinante importante para este tratamiento complementario es el riesgo potencial de recidiva o recurrencia.

Los dos agentes más efectivos en el tratamiento tópico del carcinoma vesical son el BCG y la mitomicina. En ambos casos, la quimioterapia deberá ser iniciada pronto en el postoperatorio y, en el caso del BCG hasta que haya cedido la hematuria. Se utilizará de preferencia BCG en todos los pacientes que ameriten terapia Intravesical, dejando la Mitomicina para aquellos pacientes que tengan contraindicación para BCG. (ver Contraindicaciones para BCG adelante).

#### F.2.7.1.2.1.1 Aplicación del BCG

Se utilizará la presentación con la cepa Connaught (ImmuCyst) que contiene 81 mg.

(peso seco) y 5 % de glutamato monosódico. Se acompaña con una solución diluyente de 3 cc. Una vez reconstruido el producto tiene 6.6 a 19.2 x 10 a la 8 UFC por frasco. Esta solución debe mezclarse con 50 cc de solución salina estéril libre de conservantes, para formar un total de 53 cc que es el total que se instilara en la vejiga y representa una dosis.

Se ha escogido esta cepa por tener la tasa de complicaciones más baja (0.9% comparado con 2-2.5% de las otras cepas).

#### Técnica de instilación

Se realiza en la consulta externa del Servicio de Urología. El paciente se presenta ante la recepcionista donde se verifica la cita pertinente. La recepcionista pasa el expediente al consultorio, donde el (la) Técnico (a) de Urología asignado llama al paciente, le informa el procedimiento a realizar y verifica su indicación. Posteriormente, se procede mediante una técnica aséptica, a realizar un cuidadoso cateterismo vesical, descartando la orina contenida en la vejiga.

Si la cateterización ha sido traumática (por ejemplo asociado a hematuria o falsa vía), debe diferir el procedimiento por lo menos una semana. Si no hubo trauma al colocar el catéter se instila la dosis indicada de BCG, por gravedad, sin hacer presión con la jeringa, luego de lo cual se retira el catéter.

La permanencia total de la solución en la vejiga debe ser de 2 horas. La primera hora debe permanecer acostado por 15 minutos en cada una de las siguientes posiciones: boca abajo, boca arriba y sobre cada costado. Luego se permite que el paciente se incorpore, pero debe retener la solución otros 60 minutos. Una vez concluido ese período, el paciente deberá miccionar sentado, evitando que la orina toque el resto del cuerpo.

#### Cuidados Especiales

1. El técnico de urología debe usar guantes y cubre bocas para manipular la solución de BCG.
2. El técnico de urología debe descartar todo el equipo y material utilizado para la instilación intravesical (jeringas, catéteres, etc) colocándolos inmediatamente en las bolsas plásticas rojas rotuladas “Desechos Biológicos Infecciosos”, acatando las normas para residuos biológicos peligrosos.

3. El producto viene ya diluido y listo para usar desde la farmacia y no debe ser expuesto a la luz solar, directa o indirecta. La exposición a la luz artificial debe ser mantenida al mínimo.
4. La orina de las primeras 6 horas posteriores a la instilación deben ser desinfectadas en cloro por 15 minutos antes de ser desechadas.
5. La tos o la fiebre mayor de 39 °C o persistente por encima de 38 °C por 2 días o malestar severo que se presenta después de la administración de BCG podría indicar una infección sistémica, que puede ser fatal y debe ser tratada si se confirma inmediatamente, con antibióticos anti-tuberculosos.

#### Ciclos de aplicación

##### Terapia de inducción

La aplicación del BCG será tópica, únicamente mediante instilación intravesical. El ciclo de inducción se iniciará dos semanas después de la cirugía, una vez que la pared vesical haya logrado sanar. Se instilará una vez por semana durante 6 semanas. Descansará 6 semanas y luego una instilación por semana por 3 semanas.

##### Terapia de mantenimiento

Realizar 1 a 3 instilaciones semanales (dependiendo de la profundidad) a los 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

#### Contraindicaciones para BCG

1. Pacientes inmunosuprimidos.
2. Combinaciones medicamentosas que contengan depresores de la médula ósea y/o inmunosupresores y/o radiación.
3. RTU vesical o cateterización vesical traumática (asociada con hematuria) en la semana previa.
4. Hematuria.
5. Reflujo Vesico Ureteral
6. Fiebre.
7. Infección aguda del tracto urinario inferior.
8. Embarazo.
9. Lactancia.
10. Historia de tuberculosis.
11. Hepatópatas.
12. Pacientes con válvulas cardíacas o prótesis.

#### F.2.7.1.2.1.2 Aplicación de mitomicina

Puede aplicarse mucho antes que la BCG luego de la resección, ya que debido a su alto peso molecular su absorción es cercano al 1%. Se aplican 40 mg en 40 cc de agua destilada instilados en la cavidad vesical, rotando al paciente en diferentes posiciones cada 15 minutos (decúbito dorsal, lateral izquierdo, lateral derecho y decúbito ventral).

Se realiza una instilación semanal por 6 semanas y luego 1 mensual, hasta completar el año.

#### F.2.7.1.3 Seguimiento

Primer año: La primera cistoscopia de control se efectuará a los dos meses después de la Resección Transuretral (RTU), una vez concluidos los ciclos semanales, y se repetirá cada tres meses hasta completar un año. Con igual frecuencia se efectuarán citologías urinarias. Una lesión de recurrencia descubierta en la cistoscopia o una citología urinaria positiva serán signos de fracaso, con lo cual deberá variarse el esquema de manejo.

Segundo año: Cistoscopia y citología cada 4 meses, ultrasonido cada 6 meses.

Tercer año: Cistoscopia, citología y ultrasonido cada 6 meses.

Cuarto año: Cistoscopia, citología y ultrasonido anual.

#### F.2.7.2 Tumores Invasores: Estadios T2a, T2b, T3a, T3b, T4a y T4b.

##### F.2.7.2.1 Cirugía

##### F.2.7.2.1.1 Cistectomía Radical

Candidatos:

1. Pacientes con expectativa de vida de al menos 5 años y
2. Estadios T1 grado III (considerar) o
3. Estadios T2, T3 y T4a
4. CIS persistente luego de BCG
5. Cáncer epidermoide y adenocarcinoma.

Técnica:

Consiste en una cistoprostatovesiculectomía radical en el hombre y una cistectomía con salpingooforectomía bilateral en la mujer, con linfadenectomía pélvica bilateral en ambos.

En casos de invasión comprobada de la uretra o del cuello vesical o en CIS, al procedimiento pélvico debe agregarse una uretrectomía. En casos de carcinoma in situ deberán hacerse biopsias por congelación de la línea de corte ureteral antes de la anastomosis derivativa.

El tipo de derivación dependerá de las condiciones del tumor y del estado general del paciente.

#### F.2.7.2.1.2 Cistectomía Parcial

Candidatos:

1. Pacientes con lesión única.
2. Lesiones que permitan 2 cm. como margen de resección (no en trígono).
3. Riesgo elevado para cirugía radical.
4. Ausencia de CIS o metástasis.
5. Tumores en divertículos vesicales.

#### F.2.7.2.1.3 Cistectomía Simple

Candidatos:

1. Pacientes con tumores T3 y T4a.
2. Pacientes en malas condiciones con hematuria excesiva o síntomas irritativos que no responden a medidas conservadoras (Paliativo).
3. Pacientes con expectativa de vida de 5 años o menos.
4. Pacientes muy sintomáticos con falla a otros métodos menos invasivos (radioterapia o quimioterapia): Cistectomía de salvamento.

Generalmente se le asocia derivación urinaria simple, como la ureterostomía cutánea. En algunos casos, estaría indicada sólo la derivación urinaria como método paliativo.

#### F.2.7.2.2 Radioterapia

Candidatos:

1. Pacientes estadio T2 con alto riesgo quirúrgico.
2. Pacientes con estadio T3 o T4 como paliativo (asociado o no a quimioterapia). Puede usarse como primera alternativa en caso de protocolos autorizados, sea el paciente candidato a cirugía o no.

#### F.2.7.2.3 Seguimiento

Pacientes tratados con cirugía radical o radioterapia curativa deberán tener un seguimiento con ultrasonido, Radiografía de Tórax, exámenes de función renal cada 3 meses.

En pacientes cistectomizados uretroscopia cada 6 meses.

#### F.2.7.2.4 Quimioterapia Sistémica

Se utiliza en pacientes con enfermedad de tal grado de infiltración, que la cirugía no está indicada.

La quimioterapia neoadyuvante (quimioterapia sistémica asociada a cirugía conservadora) de la vejiga es una alternativa pero deberá formar parte de protocolos autorizados.

## F.2.8 Anexos

### F.2.8.1 Clasificación TNM

#### Tumor Primario (T)

Tis Carcinoma in situ

Ta Tumor papilar confinado a la mucosa (por arriba de membrana basal)

T1 Tejido conectivo subepitelial (penetra la membrana basal e invade la lámina propia)

T2 Invasión muscular

T2a Músculo superficial

T2b Músculo profundo

T3 Invasión grasa perivesical

T3a Microscópico

T3b Macroscópico (Tumoración extravesimal)

T4 Invasión de órganos adyacentes

T4a Próstata, útero, vagina

T4b Pared pélvica o abdominal

#### Ganglios Linfáticos Regionales (N)

N1 Ganglio único menor de 2 cm. en su diámetro mayor

N2 Ganglio único de 2 a 5 cm, o múltiples de menos de 5 cm

N3 Ganglios de más de 5 cm. en su diámetro mayor

#### Metástasis a Distancia (M)

M1 Metástasis a distancia presentes

### F.2.8.2 Clasificación de Consenso del Cáncer del Urotelio

1973	1998
Papiloma	Papiloma
Carcinoma Grado I	Neoplasia papilar de bajo potencial maligno
Carcinoma Grado II	Carcinoma de Bajo Grado
Carcinoma Grado III	Carcinoma de Alto Grado

## F.3 Cáncer de Uretra

### F.3.1 Generalidades

El cáncer de uretra primario es una patología poco frecuente tanto para hombres como para mujeres alrededor de 600 casos se han reportado en la literatura mundial. Constituye el 1% de las enfermedades malignas y es la única neoplasia genitourinaria más común en la mujer que en el hombre, con una proporción de 4:1. Su mayor incidencia ocurre en la 6ta y 7ma década de la vida y muchas veces pasa desapercibida puesto que se confunde fácilmente con otras patologías del tracto urinario inferior.

### F.3.2 Cáncer de Uretra en Hombres.

El primer cáncer de uretra fue reportado por Thiaudierre en 1834, desde entonces cerca de 600 casos han aparecido. La mayoría de los pacientes son mayores de 50 años sin embargo se ha reportado cáncer de uretra en niños de hasta 13 años de edad y en hombres de 90 años. Factores etiológicos significativos no han sido establecidos sin embargo se estima que la inflamación crónica del epitelio uretral juega un rol importante ya que la mayoría de los pacientes presenta una historia de enfermedades de transmisión sexual, uretritis o estrechez uretral. También se han reportado casos de cáncer uretral con historia de trauma uretral previo. La incidencia de estrechez uretral en hombres con carcinoma de la uretra varía del 24 al 74 %. La zona más frecuente de estenosis es la uretra bulbomembranosa, la cual también es la porción uretral mas frecuentemente involucrada con este tumor.

No existe una disposición racial definida se presenta por igual en cualquier grupo racial.

#### F.3.2.1 Histología

Los tumores de la uretra masculina pueden ser categorizados de acuerdo a su localización y con relación al epitelio que recubre la uretra a través de todo su trayecto. Los cánceres ocurren en la uretra bulbomembranosa en un 60%, uretra peneana en un 30% y la uretra prostática en un 10% de los casos. Histológicamente, el 80% de los casos son reportados como carcinomas epidermoides, 15% son carcinomas de células transicionales y el 5% son adenocarcinomas y tumores indiferenciados.

#### F.3.2.2 Diseminación

El cáncer de uretra masculino se extiende por invasión directa a las estructuras adyacentes y usualmente envuelve los espacios vasculares del cuerpo esponjoso y los tejidos periuretrales. El carcinoma de la uretra bulbomembranosa se extiende al diafragma urogenital, próstata, periné y piel escrotal. La invasión hematógena es poco frecuente y se observa principalmente en casos ya muy avanzados. Las metástasis ocurren por invasión de los linfáticos regionales. El drenaje linfático de la uretra anterior es principalmente a los ganglios inguinales superficiales y profundos y ocasionalmente a los ganglios iliacos externos.

El drenaje linfático de la uretra posterior es principalmente a los ganglios iliacos externos, obturadores e hipogástricos. El sitio más frecuente de drenaje de la uretra posterior es bien claro que son los ganglios pélvicos.

Los ganglios en general aparecen en el 20% de los casos y son representativos de enfermedad metastásica.

### F.3.2.3 Estudio Diagnóstico

La sintomatología es por lo general de aparición insidiosa, en donde los síntomas iniciales son atribuidos a estrecheces uretrales benignas, inicialmente no se piensa en malignidad. La mayoría de los hombres presentan historia de de disuria, uretrorragia, hematuria, disminución en el calibre del chorro urinario, polaquiria, dolor perineal, masa uretral palpable fístula uretral y/o la presencia de lesiones premalignas del pene como el Buschke-Lowenstein el cual puede descender por la uretra sin que la invada directamente.

El examen bajo anestesia que incluye la inspección, palpación de genitales externos y periné y la exploración bimanual son herramientas importantes para determinar la invasión local de la enfermedad.

Ante una historia sugestiva de lesión uretral debe realizarse una cistoscopia y tomar biopsia de las áreas sospechosas, y estas confirmarán o descartarán el cáncer de uretra.

### F.3.2.4 Estadiaje

1. Tumor primario: Con el estudio anatomopatológico del tumor primario se define la estirpe histológica y el grado de diferenciación. En ocasiones, podemos definir también la extensión local del tumor. Para esto último, la palpación bajo anestesia puede ayudarnos.
2. Cistoscopia: Valoración de la extensión intrauretral de la lesión.
3. Cistouretrografía: Permite valorar la lesión y su extensión en el trayecto uretral.
4. Cavernosografía: Valoración por infiltración cuerpos cavernosos.
5. Ultrasonido: Valoración por invasión linfática regional.
6. Radiografía de tórax: Valoración por metástasis pulmonares.
7. TAC de abdomen y pélvis: Valoración por invasión linfática y a tejidos blandos.
8. Gamagrafía ósea: permite valorar la presencia de metástasis a hueso.

### F.3.2.5 Tratamiento

El tratamiento primario para el cáncer de uretra masculino consiste en la escisión quirúrgica del mismo, y su extensión depende del estadio y localización. En general, el carcinoma uretral anterior es de más fácil control con el tratamiento quirúrgico y su pronóstico es mejor que cuando se trata de cáncer localizado en la uretra posterior. La radiación se ha utilizado en algunas ocasiones pero su indicación actualmente se reserva principalmente para el carcinoma uretral de localización anterior en estadios tempranos en donde el paciente rehúsa el tratamiento quirúrgico. La radioterapia tiene la ventaja de conservar el pene pero hay mayor incidencia de estrechez uretral y de edema crónico; además, no previene contra la aparición de novo de cáncer.

La quimioterapia recientemente ha obtenido resultados muy optimistas en pacientes con cáncer urotelial metastático y su uso concomitante con la radioterapia y la cirugía a aumentado definitivamente.

En general el tratamiento se puede dividir según la localización de la lesión:

#### F.3.2.5.1 Carcinoma de la uretra distal (peneana)

1. Resección transuretral y electrofulguración: Lesiones superficiales papilares o carcinoma in situ.
2. Penectomía: Cuando el tumor infiltra cuerpos cavernosos o esponjoso.
  - a. Parcial: tumor en porción distal de la uretra que permite resección con margen libre visible de tumor de 2 cm.
  - b. Total: tumor en porción proximal de la uretra o envuelve toda la uretra.

La linfadenectomía ilioinguinal está indicada si existen ganglios palpables. No hay beneficio con la disección ganglionar profiláctica.

#### F.3.2.5.2 Carcinoma de la Uretra Bulbomembranosa

1. Penectomía total. Se agrega linfadenectomía cuando existe infiltración ganglionar.
2. Cistoprostatectomía radical: Cuando la lesión involucra próstata o vejiga.

#### F.3.2.5.3 Carcinoma de la Uretra Prostática:

1. Resección transuretral: La mayoría de las lesiones responden bien a la RTU.
2. Cistoprostatectomía radical: Cuando involucra próstata o vejiga.

#### F.3.2.5.4 Radioterapia

La radioterapia puede utilizarse como terapia adyuvante a la cirugía o en casos en que la cirugía este contraindicada.

### F.3.3 Cáncer de Uretra en Mujeres

El carcinoma de uretra es mucho más frecuente en mujeres que en hombres con una relación de 4:1. La mayoría de la pacientes son mayores de 50 años y existe una mayor prevalencia entre la mujeres de raza blanca. Al igual que en los hombres la causa de esta enfermedad no ha sido encontrada de forma definitiva pero se estima que la irritación crónica y la infección del trato urinario inferior a repetición son un factor muy importante. Se han asociado algunas patología como las carúnculas uretrales, papilomas, adenomas, pólipos y la leucoplaquia uretral como lesiones premalignas uretrales.

La mayoría de los cánceres de uretra en mujeres se presentan como localmente avanzados e involucran ya sea la uretra proximal o toda ella. Estos casos tienen un peor pronóstico que las pacientes que tienen tumores de bajo grado y localización en uretra anterior.

### F.3.3.1 Histología

La histología depende del sitio de origen de la neoplasia siendo el carcinoma epidermoide el más frecuente y usualmente se observa en los dos tercios proximales de la uretra. Como regla los carcinomas de la uretra distal son de bajo grado y menos agresivos. Carcinomas del resto de la uretra son más agresivos casi siempre presentan extensión local y son de un grado más alto.

En general el carcinoma epidermoide representa el 60% de los casos, carcinoma de células transicionales el 20% de los casos, adenocarcinoma el 10% de los casos, carcinomas indiferenciados y sarcomas el 8% y el melanoma el 2% de los casos.

### F.3.3.2 Diseminación

Estos se diseminan en forma local mediante infiltración del cuello vesical, vagina y vulva, lo que hace que estos tumores sean muy difíciles de diferenciar de tumores provenientes de la vulva o vagina.

La extensión linfática es la siguiente. La uretra anterior y meato uretral drenan en los linfáticos inguinales superficiales y profundos. La uretra posterior drena principalmente en los ganglios linfáticos iliacos externos, obturadores e hipogástricos. Este drenaje no es una regla y pueden darse casos mixtos en donde no siguen estas vías de diseminación. Los ganglios inguinales palpables se presentan en menos de un tercio de los pacientes y representan neoplasia en el 90% de los casos. A nivel pélvico los ganglios son palpables en el 20% de los casos. Aproximadamente el 15% de los pacientes se presentan con metástasis a distancia.

### F.3.3.3 Estudio Diagnóstico

La mayoría de los pacientes se presentan con los siguientes signos y síntomas:

1. Frecuencia urinaria
2. Urgencia
3. Polaquiria
4. Disuria
5. Obstrucción
6. Masa palpable perimeatal o uretral
7. Lesión exofítica de la uretra que luce como una lesión papilomatosa
8. Fácil sangrado uretral
9. Olor fétido

A la exploración física debe evaluarse la uretra y la pared vaginal anterior, en busca de tumoraciones, además de la presencia de adenopatías. Ante la sospecha de una lesión uretral debe realizarse una uretroscopía y toma de biosias de las áreas sospechosas.

### F.3.3.4 Estadiaje

1. Tumor primario: Con el estudio anatomopatológico del tumor primario se define la estirpe histológica y el grado de diferenciación. En ocasiones, podemos definir también la extensión local del tumor. Para esto último, la palpación bajo anestesia puede ayudarnos.
2. Cistoscopia: Valoración de la extensión intrauretral de la lesión.
3. Cistouretrografía: Permite valorar la lesión y su extensión en el trayecto uretral.
4. Ultrasonido: Valoración por invasión linfática regional.
5. Radiografía tórax: Valoración por metástasis pulmonares.
6. TAC de abdomen y pelvis: Valoración por invasión linfática y a tejidos blandos.
7. Gamagrafía ósea: permite valorar la presencia de metástasis a hueso.

### F.3.3.5 Tratamiento

1. Uretrectomía: La escisión local suele ser suficiente cuando esta patología se presenta en la uretra distal. El potencial de diseminación es muy bajo y por lo general se garantiza una eliminación completa y una buena continencia urinaria.
2. Uretrocistectomía radical: En tumores de localización posterior. Estos, por lo general han invadido estructuras adyacentes y por lo tanto requieren un control de la enfermedad mas agresivo tanto para fines curativos como para paliación únicamente. La resección de ganglios inguinales no se lleva a cabo en forma rutinaria a menos que existan ganglios inguinales palpables. La recidiva tumoral es frecuente cuando se utiliza únicamente cirugía.
3. Radioterapia: Usualmente es un tratamiento eficaz como mono terapia para erradicar lesiones localizadas en la uretra distal y con una carga tumoral pequeña. Los tumores que involucran toda la uretraproximal o cuello vesical requieren de radioterapia externa y el uso de braquiterapia en forma combinada.

## F.3.4 Anexos

### F.3.4.1 Clasificación TNM

#### Tumor Primario (T)

TX Tumor primario no se puede demostrar

TO No hay evidencia de tumor primario

Ta Carcinoma verrucoso, papilar o polipoide no invasor

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor invade el tejido conectivo subepitelial

T2 Tumor invade el cuerpo esponjoso o la próstata, o el músculo perineal

T3 Tumor invade el cuerpo cavernoso o va mas allá de la cápsula prostática, o la pared anterior de la vagina o el cuello vesical

T4 Tumor invade otros órganos adyacentes

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX Ganglios linfáticos regionales no pueden ser demostrados

NO No hay evidencia de metástasis

N1 Metástasis a un solo ganglio linfático, menor o igual a 2cm

N2 Metástasis a un solo ganglio linfático >2 cm pero < 5 cm de tamaño o múltiples metástasis pero ninguna mayor de 5 cm

N3 Metástasis a un ganglio mayor de 5 cm

Metastasis a Distancia (M)

MX No se puede demostrar su presencia

MO No hay metástasis a distancia

M1 Hay metástasis a distancia.

#### F.3.4.2 Cáncer de Uretra en el Hombre

Sobrevida a 5 años de acuerdo a localización y tratamiento

LOCALIZACION	TRATAMIENTO	Nº PACIENTES	SOBREVIDA 5 AÑOS
Fosa Navicular	Penectomía Parcial	12	11 (92%)
Peneana	Penectomía Parcial o Total	100	34 (34%)
Bulbomembranosa	Penectomía total, Uretrectomía, Cistoprostatectomía	64	10 (16%)
Prostática			
Superficial	Resección Transuretral	45	39 (87%)
Invasor	Uretrectomía Cistoprostatectomía	78	29 (37%)

### F.3.4.3 Cáncer de Uretra en la Mujer

Sobrevida a 5 años de acuerdo a localización y tratamiento

ESTADIO	TRATAMIENTO	Nº PACIENTES	SOBREVIDA 5 AÑOS
Temprano	Radioterapia	140	94 (67%)
	Cirugía Radical	24	20 (83%)
	Radioterapia + Cirugía	5	4 (80%)
Avanzado	Radioterapia	15	54 (34%)
	Radioterapia + Cirugía	39	21 (54%)

## G. CÁNCER DE CÉLULAS GERMINALES DE TESTÍCULO

### G.1 Generalidades

El cáncer de testículo es el cáncer más frecuente en hombres entre 15 y 35 años y representa el 1 % de todos los tumores malignos en hombres. El país con mayor incidencia es Dinamarca, con 6.7 casos por 100.000 hombres; Estados Unidos tiene una incidencia de 2.5 y en Costa Rica la tasa de incidencia fue 2.3, 2.1 y 2.2 para 1994, 1995 y 1996 respectivamente.

### G.2 Factores de Riesgo

1. Criptorquidia: La población con criptorquidia tiene un riesgo 3 a 14 veces mayor que el resto de la población.
2. Exposición a estrógenos: Existe un riesgo 2.8 a 5 veces mayor de desarrollar cáncer de testículo cuando la madre recibió Dietilestilbestrol o estrógenos y/o progesterona durante los primeros 2 meses de embarazo.
3. Antecedente de cáncer de testículo: Los hombres que tuvieron cáncer de testículo tienen un riesgo de 1% a 3% de desarrollar cáncer en el testículo contralateral y 2 % a 38 % de presentar carcinoma in situ.
4. Carcinoma in situ: El 50 % de los pacientes sin tratamiento presentará tumor invasivo en los siguientes 5 años.

### G.3 Diseminación

La mayoría de los tumores germinales hacen metástasis primariamente por vía linfática a los ganglios linfáticos retroperitoneales y posteriormente por vía hematogena a pulmón y otras vísceras. Sin embargo, algunos tumores como el coriocarcinoma, tienen una mayor agresividad, expresada en su capacidad de dar metástasis hematógenas tempranas<sup>7</sup>. Para los tumores derechos, los sitios más frecuentes son los ganglios interaortocavos, precavos y preaórticos. Para los tumores izquierdos, son los ganglios paraaórticos y preaórticos. El drenaje linfático en su mayoría es unilateral, sin embargo, puede verse contralateral más a menudo de derecho a izquierdo.

Criterios de alto riesgo de recidiva en el tumor primario:

1. Invasión vascular.
2. Invasión linfática.
3. Tumor primario con T>2.
4. Presencia de carcinoma embrionario.

#### G.4 Estudio Diagnóstico

El crecimiento indoloro es el síntoma más común del tumor testicular y se presenta en el 70% a 90% de los pacientes, por lo que, generalmente, es descubierto en forma incidental durante el baño, la actividad sexual o después de un traumatismo. En el 27% de los casos existe dolor testicular debido a infarto o hemorragia intraparenquimatosa. Algunos pacientes presentarán síntomas producidos por metástasis como dolor abdominal o lumbar, náuseas, anorexia, vómito, disnea o bien, masa palpable abdominal. Por lo tanto, la exploración debe incluir palpación abdominal y supraclavicular en busca de enfermedad diseminada.

Una exploración adecuada del testículo, del cordón espermático y del epidídimo, en la mayoría de los casos, conduce al diagnóstico de tumor testicular. Cuando existe duda en el diagnóstico, el ultrasonido permite diferenciar en prácticamente todos los casos, los tumores intratesticulares de los extratesticulares. Aproximadamente el 95% de los pacientes con tumor intratesticular tienen cáncer. Por lo tanto, ante estos hallazgos está indicada la orquidectomía radical.

##### G.4.1 Orquidectomía Radical

Abordaje inguinal con ligadura temprana del cordón espermático a nivel del anillo inguinal interno, seguido por resección en bloque del testículo y las tunicas que lo envuelven. Es requisito tomar muestra sanguínea previa para cuantificar marcadores tumorales.

El diagnóstico diferencial incluye: Epididimitis, orquiepididimitis, hernia, hidrocele, hematocele, espermatocele, varicocele y torsión testicular.

#### G.5 Estadiaje

1. Tumor primario: Con el estudio anatomopatológico del tumor primario se define la estirpe histológica y la extensión local del tumor.
2. Marcadores tumorales:
  - a. Gonadotrofina coriónica humana (hCG). La elevación de hCG se observa en todos los pacientes con coriocarcinoma, 80% de carcinoma embrionario y en 10% a 25% de seminoma puro. La vida media es 24 a 36 horas, y vuelve a niveles normales 5 a 7.5 días luego de la resección completa del tumor. Se utiliza la medición de la subunidad beta (b-hCG).
  - b. Alfa-fetoproteína (AFP) Su elevación excluye el diagnóstico de seminoma puro o coriocarcinoma puro. La vida media de la AFP es 5 a 7 días y vuelve a niveles normales 25 a 35 días luego de la resección completa del tumor.

c. Deshidrogenasa láctica: Marcador menos específico. Su elevación generalmente es proporcional al volumen tumoral. Es útil como marcador de enfermedad avanzada o voluminosa.

3. Radiografía de Tórax: Valoración por metástasis a pulmón y mediastino. Incidencias posteroanterior y lateral.

4. TAC de Abdomen: Valoración por metástasis intraabdominales y retroperitoneales.

5. TAC de Tórax: Valoración por metástasis a pulmón y mediastino. Indicaciones:

a. Radiografía de tórax con hallazgo de tumor o dudoso.

b. Pacientes con Cáncer de Testículo No Seminomatoso (CTNS) y hallazgo de tumor en TAC abdominal.

## G.6 Tratamiento

Para el tratamiento clasificamos los tumores como seminomatosos y no seminomatosos.

Seminoma	No Seminomas
1. Seminoma Puro.	1. Carcinoma Embrionario.
2. Seminoma Anaplásico.	2. Coriocarcinoma.
3. Seminoma Espermatocítico	3. Teratocarcinoma.
	4. Teratoma.
	5. Carcinoma del Saco Vitelino.

Los seminomas con alfafetoproteína elevada o cualquier foco no seminomatoso (incluido teratoma) deben ser manejados como no seminoma.

### G.6.1 Seminoma

#### G.6.1.1 Estadio I , II a y II b.

En el estadio I y II de poco volumen, es decir lesiones retroperitoneales menores de 5 cm., se aplica radioterapia postorquidectomía incluyendo ganglios paraaórticos y paracavos abdominales bilaterales, así como los linfáticos iliacos comunes y los iliacos externos ipsilaterales.

##### G.6.1.1.1 Seguimiento:

Primero y segundo año: Examen físico y Rx tórax cada 3 meses. Ultrasonido y marcadores cada 6 meses.

Tercero y cuarto año: EF, marcadores y Rx Tórax cada 6 meses. Ultrasonido cada año.

Después del cuarto año: EF, marcadores, Rx Tórax y ultrasonido cada año.

### G.6.1.2 Estadio IIc y III.

En los pacientes que muestran enfermedad voluminosa, es decir lesiones retroperitoneales mayores de 5 cm., o enfermedad diseminada, se debe iniciar con quimioterapia multiagente, utilizando 3 ciclos de BEP (Bleomicina, Etopósido y Cisplatinum), aplicados uno cada 3 semanas. Si no hay respuesta completa con quimioterapia se da radioterapia.

El seminoma que tiene b-hCG elevada se maneja igual a un seminoma puro (radioterapia). Si la b-hCG persiste elevada luego de la radioterapia se maneja como un tumor no seminomatoso aplicando quimioterapia.

#### G.6.1.2.1 Seguimiento

Primero y segundo año: Examen físico (EF) y Rx tórax cada mes. Ultrasonido y marcadores cada 4 meses.

Tercero y cuarto año: EF, marcadores , Rx Tórax y ultrasonido cada 6 meses.

Después del cuarto año: EF, marcadores, Rx Tórax y ultrasonido cada año.

### G.6.2 No Seminoma

#### G.6.2.1 Estadio I

Las posibilidades en el manejo del paciente en estadio I incluyen:

1. Vigilancia estricta.
2. Linfadenectomía retroperitoneal.

##### G.6.2.1.1 Vigilancia

La vigilancia es una alternativa en el manejo de los pacientes con antecedente de cáncer de testículo no seminomatoso en estadio I que cumplan:

1. Marcadores tumorales postorquidectomía negativos.
2. No tener criterios de alto riesgo.
3. Condición socioeconómica estable (favorable).
4. Residir en área de fácil acceso al hospital.

##### G.6.2.1.2 Esquema de vigilancia

1. Visita cada mes durante el primer año con EF, marcadores y Rx tórax. TAC abdomen c/3m.
2. Visita cada 2 meses durante el segundo año con EF y marcadores. Rx tórax y TAC abdomen c/4 meses.
3. Visita cada 6 meses durante el tercero y cuarto año con EF, marcadores, Rx tórax y ultrasonido. TAC c/año.
4. Visita cada año luego del cuarto año con EF, marcadores, Rx tórax y ultrasonido.

### G.6.2.1.3 Linfadenectomía Retroperitoneal

Indicaciones:

1. Pacientes con CTNS estadio I con criterios de alto riesgo.
2. Pacientes con CTNS estadio I que no pueden ser vigilados en forma adecuada.
3. Pacientes con CTNS y marcadores persistentemente positivos luego de quimioterapia repetida.
4. Pacientes con CTNS y tumoración residual retroperitoneal con marcadores negativos.

Técnica quirúrgica

En pacientes con CTNS estadio I y IIa se debe realizar linfadenectomía retroperitoneal modificada con preservación de nervios unilateral. En este abordaje, si el tumor es derecho el margen medial de la disección es la parte media de la Aorta. Si el tumor es izquierdo, el margen medial de la disección es la parte media de la Vena Cava Inferior. Los troncos simpáticos responsables del cierre del cuello vesical durante la eyaculación cursan lateral a la Aorta en el lado izquierdo y detrás de la Vena Cava Inferior en el lado derecho. Por abajo de la Arteria Mesentérica Inferior, ambos troncos envían fibras a la región anterior de la Aorta, ahí se unen y pasan a la vejiga. Para enfermedad palpable IIb y IIc realizar resección de todos los linfáticos y tejido nervioso desde área suprahiliar a la bifurcación de los vasos iliacos y de uréter a uréter.

Si la biopsia obtenida por Linfadenectomía Retroperitoneal (LRP) revela teratoma inmaduro o carcinoma: aplicar 2 ciclos de quimioterapia y seguimiento con EF, marcadores y Rx tórax cada mes el primer año y cada 2 meses segundo año, luego cada año de por vida.

Si la biopsia por LRP revela teratoma maduro o fibrosis el seguimiento es vigilancia:

Primero y segundo año: EF, marcadores y Rx tórax cada 3 meses. Ultrasonido cada 6 meses. Si hay recidiva se debe aplicar quimioterapia.

Tercero y cuarto año: EF, marcadores, Rx tórax y ultrasonido cada 6 meses. TAC cada año.

Después del cuarto año: EF, marcadores, Rx Tórax, ultrasonido cada año.

### G.6.2.2 Estadios IS, II y III

En tumores no seminomatosos estadio IS, II y III el abordaje inicial es la quimioterapia. Se utilizan 3 ciclos de BEP (Bleomicina, Etopósido y Cisplatinum) en casos de buen pronóstico y 4 ciclos en casos de pronóstico intermedio o pobre (ver Pronóstico en tumores de células germinales de testículos en el punto E.7.5.).

#### G.6.2.2.1 Valoración postquimioterapia

Cuatro a seis semanas posterior a la conclusión de la quimioterapia se revalorará el paciente con marcadores tumorales, TAC abdomen y Radiografía o TAC de Tórax.

Si existe remisión completa de las lesiones y los marcadores son negativos se continúa vigilancia cada 2 meses el primer año, cada 3 meses el segundo año y cada 6 meses hasta el cuarto año, luego cada año de por vida. Si los marcadores son positivos post quimioterapia con o sin enfermedad residual, se inicia quimioterapia nuevamente utilizando 3 ciclos de VIP (Vinblastina, Ifosfamida y Cisplatinum). Este esquema produce un 30 % de Respuesta Completa Duradera en pacientes previamente tratados con BEP. Si los marcadores persisten positivos luego de nueva quimioterapia se debe realizar linfadenectomía retroperitoneal.

Si los marcadores postquimioterapia son negativos y existe enfermedad residual se realiza linfadenectomía retroperitoneal.

Si la linfadenectomía retroperitoneal evidencia presencia de carcinoma deben darse 2 ciclos adicionales de quimioterapia con Cisplatinum y Etopósido.

En el estadio III, si posterior a la quimioterapia existe metástasis extraganglionar (pulmón-hígado) se debe valorar la posibilidad de researla.

### G.7 Anexos

#### G.7.1 Clasificación Histológica de los Tumores de Testículo

##### 1. Germinales:

- a. Seminomas.
- b. No seminomas.

##### 2. Estromales:

- a. Tumor de células de Leydig.
- b. Tumor de células de Sertoli.
- c. Tumor de células de la granulosa.

##### 3. Neoplasias derivadas de células linfoides y hematopoyéticas.

- a. Linfoma.
- b. Plasmocitoma.

##### 4. Tumores Mesenquimatosos.

5. Tumores Metastásicos (próstata, pulmón, colon, riñón, estómago, páncreas y melanoma).

## G.7.2 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud

### A. Tumores de un tipo histológico.

#### a. Seminoma

i. Seminoma con células de sinciciotrofoblasto.

ii. Seminoma espermatocítico.

iii. Seminoma anaplásico.

#### b. Carcinoma Embrionario.

#### c. Tumor del Saco Vitelino.

#### d. Coriocarcinoma.

#### e. Poliembrioma.

#### f. Teratoma

i. Maduro.

ii. Inmaduro

#### g. Monodérmico y formas especializadas.

i. Carcinoide.

ii. Tumor neuroectodérmico primitivo.

iii. Con transformación maligna.

### B. Tumores con más de un tipo histológico.

a. Carcinoma Embrionario y Teratoma (Teratocarcinoma).

b. Otras combinaciones.

### C. Neoplasia intratubular de células germinales (Ca in situ)

## G.7.3 Clasificación TNM Internacional

### Tumor Primario (T)

TX Tumor no puede valorar.

T0 Sin evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma in situ.

T1 Tumor limitado al testículo y epidídimo, sin invasión vascular/linfática.

Tumor puede invadir albugínea pero no la vaginalis.

T2 Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular/linfática o extensión del tumor a través de la túnica albugínea con compromiso de vaginalis

T3 Tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática

T4 Tumor invade el escroto con o sin invasión vascular/linfática

Ganglios Regionales (N)

NX Ganglios regionales no pueden ser valorados

N0 Sin compromiso ganglionar

N1 Ganglio linfático  $\leq 2$ cm; o ganglios múltiples, ninguno con diámetro  $< 2$  cm

N2 Ganglio linfático mayor de 2 cm. pero no mayor de 5 cm; o múltiples ganglios

N3 Ganglio linfático  $>5$ cm en su diámetro mayor

Metástasis a Distancia (M)

MX Metástasis a distancia no valorables

M0 Sin evidencia de metástasis

M1 Metástasis a distancia

M1a Metástasis a pulmón o a ganglios no regionales

M1b Otras metástasis diferentes a M1a

Marcadores Tumorales Séricos (S)

SX Marcadores no realizados o no disponibles

S0 Marcadores dentro de lo normal

S1 LDH  $< 1.5 \times N$  y hCG  $< 5000$  mIU/ml y AFP  $< 1000$  ng/ml

S2 LDH  $1.5-10 \times N$  o hCG  $5000-50000$  o AFP  $1000-10000$

S3 LDH  $> 10 \times N$  o hCG  $5000-50000$  o AFP  $> 10000$

N Indica el límite superior aceptado para DHL

G.7.4 Clasificación del Estadio Clínico

0	TIS	N0	M0	S0
I	T1-4	N0	M0	SX
IA	T1	N0	M0	S0
IB	T2-3-4	N0	M0	S0
IS	Cualquier T	N0	M0	S1-3
II	Cualquier T	N1-3	M0	NX
IIA	Cualquier T	N1	M0	S0-1
IIB	Cualquier T	N2	M0	S0-1
IIC	Cualquier T	N3	M0	S0-1
III	Cualquier T	Cualquier N	M1	SX
IIIA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	S0
	Cualquier T	Cualquier N	M1a	S1
IIIB	Cualquier T	N1-N3	M0	S2
	Cualquier T	Cualquier N	M1a	S2
IIIC	Cualquier T	1-3	M0	S3
	Cualquier T	Cualquier N	M1a	S3
	Cualquier T	Cualquier N	M1b	Cualquier S

G.7.5 Pronóstico en Tumores de Células Germinales de Testículo

<b>Buen Pronóstico</b>	<b>Buen Pronóstico</b>
Cualquier primario y Sin metástasis extrapulmonares y AFP y hCG normales. Cualquier valor de HDL. 90 % sobrevida a 5 años (82% libre de enfermedad).	Primario testicular o retroperitoneal y Sin metástasis extrapulmonares y Marcadores de buen pronóstico. Todos: AFP < 1000 ng/ml y hCG < 5000 ui/l (1000 ng/ml) y DHL < 1.5 xN 56 % sobrevida a 5 años (56% libre de enfermedad).
<b>Pronóstico Intermedio</b>	<b>Pronóstico Intermedio</b>
Cualquier primario y Metástasis pulmonares y a otras vísceras. AFP normal, cualquier valor hCG y DHL 10 % de sobrevida a 5 años (67 % libre de enfermedad).	Primario de testículo o retroperitoneal y Sin metástasis extrapulmonares y Marcadores intermedios. Cualquiera: AFP = 1000 y = 10.000 ng/ml ó hCG entre 5000 y 50000 ui/l HDL= 1.5 xN y = 10 xN 28 % de sobrevida a 5 años (75% libre de enfermedad).
<b>Pronóstico Pobre</b>	<b>Pronóstico Pobre</b>
No se clasificaron pacientes de mal pronóstico	Primario mediastinal o Metástasis extrapulmonares o Marcadores de mal pronóstico. Cualquiera: AFP > 10.000 ng/ml ó HCG > 50.000 ui/ml ó DHL > 10 xN 16 % de sobrevida a 5 años (40% libre de enfermedad).

Esta clasificación se hizo basado en los hallazgos en 5860 casos de las siguientes instituciones: British Medical Research Council de Inglaterra, European Organization for Research and Treatment of CÁNCER (EORTC), Hospitals Memorial Sloan-Kettering CÁNCER Center, M.D. Anderson CÁNCER Center, Universidad de Indiana y varias instituciones más.

## **H. CÁNCER DE RIÑÓN**

### **H.1 Generalidades**

El Carcinoma renal representa el 90% de las neoplasias malignas del parénquima renal. En Costa Rica, para los años 1994, 1995 y 1996 representó el 1%, 1.6% y 1.4% de todos los tumores malignos respectivamente. Es 1.6 veces más frecuente en hombres que en mujeres. La incidencia incrementa con la edad, con un máximo entre la 5<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> décadas de la vida.

### **H.2 Diagnóstico**

El Cáncer de Riñón se caracteriza por no dar sintomatología temprana. Por lo general, cuando se vuelve sintomático ya es avanzado. La tríada de hematuria, tumoración palpable y dolor se presenta sólo en el 9% de los casos. La mayoría de los diagnósticos se realizan en forma incidental durante la realización de estudios por imagen, especialmente ultrasonido<sup>9</sup>. Al momento del diagnóstico un alto porcentaje de los pacientes tienen enfermedad localmente avanzada y hasta en un 20% a 30% presentan metástasis a distancia.

### **H.3 Factores de Riesgo**

Los mayores factores etiológicos implicados son:

1. Tabaquismo: incrementa el riesgo 5 a 13 veces.
2. Obesidad (especialmente en mujeres).
3. Hipertensión.

Recientemente, se ha identificado la mutación del gen de von Hippel-Lindau (VHL) en pacientes con cáncer de riñón aislado o familiar. Se considera que el gen VHL actúa como un gen supresor y que el restablecer su forma primitiva puede inhibir el crecimiento de las líneas celulares del cáncer renal. +

### **H.4 Diseminación**

El cáncer de riñón se disemina:

1. Localmente a través de extensión directa hacia la grasa perirrenal.
2. Vía linfática hacia los ganglios locales y regionales.
3. Vía hematológica hacia pulmón, hueso, hígado y cerebro.

## H.5 Pronóstico

La extensión local del carcinoma renal al momento de la cirugía es la variable aislada más importante para determinar la sobrevida, teniendo entonces en el estadio patológico, la información más importante para definir la sobrevida. Otros factores pronósticos incluyen grado nuclear y el tipo celular, estos reflejan la virulencia de un tumor particular en el huésped. La morfometría nuclear y el contenido celular de ADN son otros parámetros descritos.

## H.6 Estadiaje

1. Laboratorio, pruebas de función hepática: Valoración por metástasis hepáticas.
2. Radiografía (Rx) PA y lateral de tórax: Valoración por metástasis pulmonares.
3. Ultrasonido abdominal: Valoración de la lesión primaria y por metástasis.
4. Ultrasonido Doppler: Valoración por invasión vascular (vena renal, vena cava).
5. TAC de abdomen: Valoración de la lesión primaria y por metástasis. El TAC es superior al ultrasonido en la detección de tumores renales pequeños (<3 cm.). ver Detección de tumores renales por estudios por imagen en el punto F.10.3.
6. TAC de tórax: Valoración por metástasis pulmonares.

Indicado para corroborar tumoración vista en Rx Tórax o cuando la Rx Tórax es dudosa.

7. Gamagrafía ósea: Valoración por metástasis óseas.

## H.7 Tratamiento

El único tratamiento que ha demostrado ser efectivo en cáncer de riñón es la cirugía.

### H.7.1 Localizado

1. Nefrectomía Parcial: Es el procedimiento más aceptado para tratar la enfermedad maligna cuando se desea preservar función.

Debe considerarse en:

- a. Tumor menor de 3 cm.
- b. Quiste renal III de Bosniak (ver Lesiones renales quísticas en el punto F.11).
- c. Cáncer renal bilateral.
- d. Cáncer en riñón único.
- e. Riñón contralateral con daño irreversible por enfermedad benigna.
- f. Enfermedad renal asociada que puede en el futuro afectar la función renal:
  - i. Enfermedad litiásica.
  - ii. Estenosis de la arteria renal.
  - iii. Reflujo vesicoureteral.
  - iv. Enfermedad sistémica como Diabetes Mellitus o Nefroesclerosis.

2. Nefrectomía radical: Es el tratamiento de elección en casos potencialmente curables.

## H.7.2 Metastásico

1. Metástasis única resecable: Nefrectomía radical más resección de la metástasis.
2. Metástasis única irresecable o metástasis múltiple (enfermedad diseminada): Tratamiento paliativo. Seguimiento cada 3 meses.

## H.8 Seguimiento

Primer año: cada 3 meses con hemograma y Rx tórax. Ultrasonido y PFH (Pruebas de función hepática) a los 6 y 12 meses.

Segundo año: cada 4 meses con hemograma y Rx tórax. Ultrasonido y PFH a los 18 y 24 meses.

Tercer año: cada 6 meses con hemograma, Rx tórax, ultrasonido y PFH.

### Otros estudios

Ante sospecha de recidiva: Ultrasonido, TAC abdomen y/o TAC de tórax.

Ante sospecha metástasis óseas: Gamagrafía ósea.

## H.9 Anexos

### H.9.1 Clasificación TNM

#### Tumores primarios (T)

TO Sin evidencia de tumor

T1a Tumor de 4 cm. o menos, limitado a riñón

T1b Tumor >4 cm. y < 7cm., limitado a riñón

T2 Tumor mayor de 7 cm., limitado a riñón

T3a Invasión de la grasa perirrenal o glándula suprarenal

T3b Compromiso de la vena renal y/o vena cava superior

T3c Compromiso de la vena cava intratorácica o invade la pared de la vena cava

T4 Invasión de más allá de la fascia de Gerota

Invasión de la vena cava superior

#### Ganglios regionales (N)

N0 Sin evidencia de compromiso ganglionar

N1 Compromiso de ganglio único ipsilateral

N2 Compromiso de múltiples ganglios

N3 Ganglios regionales fijos

Compromiso de ganglios yuxtarrregionales

Metástasis a distancia (M)

M0 Sin evidencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

H.9.2 Clasificación del Estadio Clínico

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a	N0- N1	M0
	T3b	N0- N1	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N2-N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

H.9.3 Detección de Tumores Renales por Estudios por Imagen

Diagnóstico de Acuerdo al Tamaño

Tamaño	TAC	US
< 0.5 cm	47 %	0 %
0.5 – 1.0 cm	60 %	21 %
1.0 – 1.5 cm	75 %	28 %
1.5 – 2.0 cm	100 %	57 %
2.0 – 2.5 cm.	100 %	78 %
2.5 – 3.0 cm.	100 %	100 %

Cáncer de Riñón

Sobrevida según estadio

Estadio TNM	5 años	10 años
pT1 + pT2	60 – 80 %	56%
pT3a	45 – 51 %	28%
pT3b (Vena Renal)		56%
pT3b (Vena Cava)		29%
pN+	33%	20%

---

## H.10 Clasificación de Lesiones Renales Quísticas

### Clasificación de Bosniak

#### Tipo I

Quiste simple: Son redondeados, homogéneos, contorno delgado y liso con interfase al parénquima adyacente bien definido. No tienen una pared discernible, tienen un contenido con densidad de agua que no mejora con la inyección de medio de contraste, no tienen ecos internos.

#### Tipo II

Quistes mínimamente complicados: por hemorragia o infección. También son benignos. Existen tres hallazgos característicos:

1. Uno o dos septos internos delgados y que no captan medio de contraste.
2. Calcificación lineal y delgada en la pared o el septo.
3. Contenido hiperdenso debido a la sangre, proteína, coloide o medio de contraste en su interior.
4. Para ser incluidos en esta categoría no quirúrgica deben ser menores de 3 cm. y exofíticos.

#### Tipo IIF

Se refiere a quistes que ameritan seguimiento, incluye lesiones que aunque tienen aspecto benigno tienen algún hallazgo sospechoso, incluyen quistes hiperdensos y lesiones con mucho calcio en la pared.

El seguimiento se realiza con TAC a los 3, 6 ó 12 meses, en busca de crecimiento o cambio en las características.

#### Tipo III

Quistes moderadamente complicados. Incluye masas quísticas caracterizadas por calcificación irregular, bordes irregulares, septo grueso o que capta medio, pared gruesa uniforme o que contienen pequeños nódulos que no captan medio. Todas estas lesiones son indeterminadas y deben ser resecaadas para obtener el diagnóstico. El 50 % de estas lesiones son benignas e incluyen: nefroma multilocular quístico, linfangioma, quistes simples, etc. Estos son indistinguibles radiológicamente del carcinoma renal que muestra crecimiento con patrón quístico.

#### Tipo IV

Carcinoma quístico. Estas lesiones son inequívocamente tumoraciones quísticas malignas cuya apariencia resulta de la necrosis y licuefacción de un tumor sólido o el crecimiento de un tumor dentro de la pared del quiste. Estos quistes son heterogéneos y pueden mostrar pared engrosada o nódulos que captan medio de contraste que predicen su naturaleza maligna. La excisión quirúrgica es la indicada.

## II. CAPÍTULO

### ONCOLOGÍA MÉDICA

- Cabeza y Cuello
- Pulmón
- Mama
- Esófago
- Gástrico
- Páncreas
- Colon y Recto
- Cérvix
- Ovario
- Vejiga

#### CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Introducción:

En cáncer de cabeza y cuello el concepto fundamental en el manejo de la enfermedad es el de **abordaje multi-disciplinario**. Tal vez más que en ninguna otra enfermedad oncológica es esto esencial para el correcto manejo. Evidentemente, en aquellos casos donde es posible, se trata de curar. Aquí, además, se procura **preservar función y calidad de vida** que no siempre son sinónimos de **preservación de órgano**.

El tratamiento médico podrá ser usado solo, como en enfermedad metastásica, combinado con radioterapia como carcinoma nasofaríngeo, de laringe u orofaringe como tratamiento primario o sustituyendo la cirugía (como tratamiento primario) cuando ésta no se puede hacer en casi todos los sitios primarios del área de la cabeza y el cuello.

Estas guías terapéuticas se dividirán entre carcinoma nasofaríngeo y otros primarios. Los diferentes sitios primarios de carcinoma *epidermoide* se manejarán de acuerdo al estado de evidencia y el conocimiento de la historia natural de la enfermedad. El tratamiento médico, especialmente la quimioterapia se podrá como parte del tratamiento de enfermedad loco-regional en menor o mayor grado de acuerdo al sitio primario. La mayor experiencia (fuera de carcinoma nasofaríngeo) se ha logrado con carcinoma orofaríngeo y laríngeo. Sin embargo, la misma quimioterapia podrá usarse en enfermedad metastásica de cualquier sitio primario. Asimismo, cuándo hay enfermedad localmente avanzada inoperable podrá usarse quimioterapia+ radioterapia.

Un concepto importante en cualquier cáncer pero especialmente en cáncer de cabeza y cuello, como se menciona arriba, es el concepto de MANEJO MULTIDISPLINARIO. El cáncer de cabeza y cuello es complicado y requiere de múltiples expertos. Debe insistirse en que el tratamiento no comprende solo el acto quirúrgico o la quimio-radioterapia. Comprende además servicios médicos adyuvantes como oftalmología, psiquiatría, medicina física y rehabilitación, foniatría, odontología, soporte nutricional y neurocirugía. Además deben intervenir equipos de soporte del dolor, social y otros especialistas de soporte como dietistas, técnicos de manejos de vías aéreas (traqueostomía) etc. Todos estos especialistas deben discutir DE PREVIO A CUALQUIER TRATAMIENTO en una sesión organizada y con normas de estudio y tratamiento claras el manejo de cada uno de los casos.

## **B. Estadiaje II**

Las reglas de estadiaje son diferentes en carcinoma nasofaringe que se clasifica de una manera distinta. El N y el M son idénticos en todos los restantes primarios. El T en el caso de cáncer de hipofaringe y glándulas salivales mayores siguen las mismas reglas en cuánto al tamaño pero difieren en cuánto a la extensión. En los casos de laringe y senos paranasales el T no depende del tamaño de la lesión sino más bien de la localización.

### **Todos los sitios.**

#### **Tumor primario.**

Tx tumor no puede ser valorado.

Tis carcinoma *In-situ*.

T0 no evidencia de tumor.

### **Cavidad oral y labio.**

#### **Tumor primario**

T1 tumor de 2cm o menos de dimensión mayor

T2 tumor de mas de 2cm a de 4cm

T3 tumor de mas de 4 cm

T4a tumor el hueso cortical, nervio alveolar inferior, piso de la boca, piel de la cara, seno maxilar o músculos extrínsecos de la lengua

T4b tumor invade espacio masticatorio, placa pterigoidea, base del cráneo o rodea arteria carótida interna.

## Ganglios regionales

Nx Ganglios no valorables

N0 No hay ganglios metastasicos

N1 Metástasis a ganglio ipsilateral único de menos de 3cm

N2a Metástasis a ganglio solitario ipsilateral de 3 a 6 cm de tamaño.

N2b Metástasis a múltiples ganglios ipsilateral menores de 6 cm.

N2c Metástasis a múltiples ganglios bilaterales o contralaterales menores de 6 cm.

N3 Metástasis a ganglios de más de 6 cm.

### ESTADIAJE GRUPAL DE CAVIDAD ORAL Y LABIO.

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2	N0	M0
ESTADIO III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
ESTADIO IVA	T4a	N0	M0

	T4a	N1	M0
	T1-2-3 N2		M0
ESTADIO IVB	T1-2-3 N3		M0

	T4b	N1-2-3	M0
ESTADIO IVC	T1-2-3 N1-2-3	M1	

### Carcinoma nasofaríngeo.

#### Tumor primario

T1 Tumor confinado a nasofaringe.

T2 Tumor de extiende a tejidos blandos

T2a Tumor se extiende a cavidad nasal o faringe pero no a tejidos para-faríngeos.

T2b Tumor se extiende a tejidos para faríngeos.

T3 Tumor invade estructuras óseas o cavidades paranasales.

T4 Tumor invade cualquiera de las siguientes estructuras o áreas: espacio intra-craneano, fosa infra-temporal, órbita, espacio masticatorio o compromete nervios craneales.

## Ganglios linfáticos

Nx no valorables.

N0 no hay ganglios regionales comprometidos.

N1 ganglios regionales (arriba de fosa supraclavicular) < 6 cm unilaterales comprometidos.

N2 ganglios regionales (arriba de fosa supraclavicular) <6 cm bilaterales comprometidos.

N3 ganglios regionales > 6 cm (N3a) y/o en fosa supraclavicular (N3b) comprometidos.

### ESTADIAJE GRUPAL DE CARCINOMA NASOFARINGE.

ESTADIO 0	Tis		N0		M0
ESTADIO I	T1		N0		M0
ESTADIO IIA T2a		N0		M0	
ESTADIO IIB T1		N1		M0	
	T2a		N1		M0
	T2b		N0		M0
	T2b		N1		M0
ESTADIO III T1		N2		M0	
	T2ab		N2		M0
	T3		N0-1-2 M0		
ESTADIO IVA	T4		N0-1-2		M0
ESTADIO IVB	T1-4		N3		M0
ESTADIO IVC			M1		

## Orofaringe

### Tumor primario.

T1 tumor de menos de 2cm de dimensión mayor.

T2 tumor de mas de 2cm pero menos de 4cm.

T3 tumor de mas de 4cm en su máxima dimensión.

T4a tumor que invade laringe, músculo profundo/extrínseco de la lengua, la mandíbula, paladar duro o pterogoideo medial. Mor primario.

T4b tumor invade músculo pterogoideo lateral, base del cráneo, nasofaringe lateral, placa pterogoideo o rodea la arteria carótida.

## **Hipofaringe**

### **Tumor primario.**

T1 tumor limitado a un solo subsitio de hipofaringe y < 2cm de tamaño.

T2 tumor invade mas de un subsitio de hipofaringe o es adyacente al subsitio y mide mas de 2 pero menos de 4 cm. No hay fijación de hemilaringe.

T3 tumor de mas de 4cm de dimensión o fijación de hemilaringe.

T4a tumor invade hueso hioides, cartílago tiroides o cricoide, glandula tiroides, esófago o compartimiento central de tejido blando.

T4b tumor que compromete fascia paravertebral, rodea carótida o compromete estructuras mediastinales.

### **Ganglios regionales de orofaringe e hipofaringe.**

Nx ganglios no valorables.

N1 metástasis a ganglios ipsilaterales y 3cm o menos.

N2a metástasis a ganglios ipsilateral de mas de 3cm y menos de 6 cm

N2b metástasis a múltiples ganglios ipsilaterales. Ninguno de mas de 6 cm.

N2c metástasis a ganglios bilaterales. Todos < 6 cm.

N3 metástasis a ganglios > 6 cm.

### **ESTADIAJE GRUPAL DE OROFARINGE E HIPOFARINGE.**

ESTADIO 0 Tis N0 M0

ESTADIO I T1 N0 M0

ESTADIO II T2 N0 M0

ESTADIO III T3 N0 M0

T1-3 N1 M0

ESTADIO IVA T4a N0-1 M0

ESTADIO IVB T0-4 N3 M0

ESTADIO IVC M1

### **Laringe.**

#### **Tumor primario**

Tx Tumor no valorable

Tis tumor *in-situ*

T0 tumor no presente.

## **Supraglotis**

T1 tumor de un subsitio de glotis y con movilidad de cuerdas íntegras.

T2 tumor mas de un subsitio de glotis o suprglotis o fuera de glotis o supraglotis. Cuerdas móviles.

T3 tumor limitado a laringe pero con fijación de cuerda vocal o invade área postcricoidea, tejidos pre-epigloticos, espacio paraglotico o erosiona cartílago tiroideo menor.

T4a tumor invade *a través* del cartílago tiroideo o estructuras mas allá de la laringe (esófago, tiroides, músculos de la lengua, etc).

T4b tumor invade espacio paravertebral, rodea carótida o invade estructuras mediastinales.

## **Glottis.**

T1 tumor limitado a una cuerda vocal (T1a) o ambas (T1b) con movilidad normal.

T2 tumor extiende a supra o subglotis y/o tiene trastorno de movilidad de cuerda vocal.

T3 tumor limitado a laringe, con fijación de cuerda vocal o que invade el espacio paraglotico o *erosiona* el cartílago tiroideo.

T4a tumor que invade mas allá de la laringe o *invade* el cartílago tiroideo.

T4b tumor invade espacio prevertebral, estructuras de mediastino o rodea la carótida.

## **Subglotis**

T1 tumor limitado a subglotis.

T2 tumor extendido a cuerdas vocales (movilidad normal o comprometida).

T3 tumor limitado a laringe pero con parálisis de cuerda (s) vocales.

T4a tumor invade cartílago cricoide o tiroides o tejidos extra-laríngeos.

T4b tumor invade espacio prevertebral, estructuras mediastinales o engloba arteria carotídea.

## **Ganglios regionales.**

Nx ganglios no valorables.

N0 no hay ganglios regionales comprometidos.

N1 metástasis a ganglios único ipsilateral de menos de 3cm.

N2a metástasis a ganglio único ipsilateral de más de 3cm pero menos de 6 cm.

N2b metástasis a múltiples ganglios ipsilaterales. Todos los ganglios de menos de 6 cm.

N2c metástasis a ganglios bilaterales o contralaterales de menos de 6 cm.

N3 metástasis a ganglios de más de 6 cm ipsilaterales, contralaterales o bilaterales.

## ESTADIAJE GRUPAL DE CÁNCER DE LARINGE.

ESTADIO 0	Tis		N0	M0
ESTADIO I	T1		N0	M
ESTADIO II	T2		N0	M0
ESTADIO III T1-2-3	N1	M0		
	T3		N0	M0
ESTADIO IVA	T4a		N0-1	M0
	T1-2-3	N2	M0	
	T4a		N2	M0
ESTADIO IVB	T4b		N1-2-3	M0
	Ttodos	N3		
	Ttodos	Ntodos.	M1	

### C. TRABAJO DIAGNOSTICO INICIAL

1. examen físico de cabeza y cuello. Documentar localización, tamaño, consistencia, fijeza de ganglios palpables.
2. Valoración de biopsia. En casos de ganglios debe evitarse la biopsia ecisional o insisional. Se podrá hacer una BAAF del ganglio y la biopsia del primario (si se encuentra). En todo caso una eventual biopsia de ganglios deberá planearse en una sesión multidisciplinaria.
3. TAC con contraste IV (o RMN + Gadolinio) previo a biopsia. Debe incluir de base de cráneo hasta clavículas.
4. Radiografía de tórax PA y lateral. Considerar TAC de tórax en casos de N3 o adenopatías debajo del nivel de tiroides.
5. Biopsia endoscópica. Nasofaringoscopia.
6. Laringoscopia directa en casos de lesión laríngea o hipofaringe.
7. Triple endoscopia esta indicado en casos de ganglios sin primario evidente. En este caso se prefiere BAAF de ganglio seguido de exploración endoscopia (si se confirma histología epidermoide) sobre biopsia ecisional.
8. Evaluación en conferencia multidisciplinaria antes de iniciar terapia.

### D. PRINCIPIOS DE MANEJO

Cirugía y radioterapia son los únicos tratamientos curativos para carcinoma de cabeza y cuello excepto tal vez carcinoma nasofaríngeo. El tratamiento médico citotóxico o molecular, se utiliza en de manera adyuvante con los dos anteriores sea de manera secuencial o concomitante en algunos casos de enfermedad avanzada y podría sustituir el tratamiento quirúrgico en algunos sitios primarios (larínge, orofarínge). El concepto de resecabilidad o irsecabilidad se refiere casi siempre a la posibilidad de remover todo el tumor grueso o si cree que se pueda comprometer el futuro control local. Esto no solo depende del sitio primario, del compromiso de estructuras vecinas y también de la experiencia del equipo médico tratante. Ejemplos de tumores irsecables serían compromiso de carótida, cuerpos vertebrales, plexo braquial o estructuras musculares profundos de la movilidad lingual. Por otro lado el paciente podrá decidir que no quiere cirugía radical o su condición médica podrá impedir la misma.

Estadio I o II (40%) → cirugía o radioterapia. Usualmente modalidad única. Podrá incluirse radioterapia adyuvante en enfermedad ganglionar (+). También deberá considerarse disección ganglionar post radioterapia en pacientes con ganglios (+). Mejor función residual se obtiene con radioterapia en cáncer de amígdala, lengua oral y faríngea, órbita y piso de la boca. Deberá evitarse la terapia combinada en aquellos casos en que hay una probabilidad de curación de al menos 70% con cualquiera de las modalidades únicas (radioterapia o cirugía) solas. Esto para evitar morbilidad innecesaria.

Estadios III y IV (60%) → terapia combinada secuencial o quimio-radioterapia concomitante o cirugía seguido de radioterapia. La radioterapia preoperatoria (con o sin quimioterapia) aún no se acepta como práctica común ya que permite valorar la verdadera extensión del primario y la cicatrización de la herida quirúrgica está menos comprometida. La quimioterapia neo-adyuvante es aún debatida (aún no se ha visto que mejore sobrevida o sobrevida libre de enfermedad progresiva) y la quimioterapia adyuvante no parece tener valor terapéutico. Las indicaciones de radioterapia postoperatoria son: márgenes comprometidos o cercanos, T4, histología poco diferenciada, compromiso linfático extenso (múltiple), extensión vascular, perineural o linfática extensa, o con extensión ganglionar extracapsular. En enfermedad metastásica se deberá tratar con citotóxicos y podrá usarse radioterapia para fines paliativos.

## **PRINCIPIOS QUIRURGICOS.**

### i. características de reseabilidad.

- a. Experiencia del equipo médico
- b. Compromiso de estructuras vecinas (cuerpos vertebrales, carótida, plexo braquial o grupos musculares profundos.
- c. Posibilidad de control local
- d. Posibilidad de resección de todo el tumor grueso.
- e. Escogencia del paciente.
- f. Paciente inoperable por razones “médicas”.
- g. Condición de la función postoperatoria.

### ii. Manejo del cuello.

- a. Disección “*en bloc*” o “comprehensiva” o “radical”. Se prefiere en todo caso en que los ganglios son clínicamente evidentes (palpables) si estos son fijos o múltiples.
- b. Disección “modificada” o “selectiva”. Se podrá usar en aquellos casos de ganglios palpables únicos o no-fijos. También podrá usarse en ganglios clínicamente negativos de acuerdo a los factores riesgo de compromiso ganglionar. Estos son el T y el sitio primario (ver tabla #). En algunos casos el sitios primarios que tienen riesgo de compromiso bilateral de ganglios cervicales (eje. seno piriforme) podrá hacerse disección radical ipsilateral (clínicamente comprometidos) y modificada contralateral (no palpable). También podrá usarse una disección limitada cuando se planea dar radioterapia adyuvante.
- c. La disección ganglionar en cuello negativo dependerá del riesgo estimado. Este depende del sitio (ver abajo) y del T.

## RIESGO DE METASTASIS A GANGLIOS CERVICALES SEGÚN PRIMARIO

SITIO PRIMARIO	% INCIDENCIA	% CON METASTASIS A GANGLIOS CERVICALES
LABIO	15%	5%
CAVIDAD ORAL (lengua)	20%	40%
OROFARINGE (AMIGDALA)	10%	40-80%
NASOFARINGE	3%	80%
SENOS PARANASALES (maxilar)	4%	15%
GLANDULAS SALIVALES (parótida)	15%	25%
HIPOFARINGE (seno piriforme)	5%	80%
LARINGE (cuerdas vocales)	25%	5-35%

### PRINCIPIOS DE RADIOTERAPIA.

- a. Su planeamiento es muy complejo. Requiere la participación multidisciplinaria (radioterapeuta, físico médico, etc.). La complejidad se debe a la gran variabilidad anatómica y sus diferentes comportamientos clínicos e historias naturales. Además debe decidirse sobre los diferentes equipos, la técnica (eje. IMRT, tri-dimensional, braquiterapia) y el fraccionamiento de las dosis a usar.
- b. El lugar de la radioterapia en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello es también tema de discusión y una discusión detallada está fuera de los objetivos de estas guías. Sin embargo, su uso más aceptado se podrá resumir así:
  1. tratamiento único en enfermedad temprana (en vez de cirugía).
  2. Tratamiento adyuvante post quirúrgico (cuando el riesgo de recurrencia arriba de la clavícula > 20%).

i.T4

ii.Márgenes (+)

iii.Ganglios (+) múltiples (pos-disección)

iv.Invasión perineural, vascular o/y linfático.

v.Extensión extracapsular linfática.

3. Enfermedad localmente avanzada como tratamiento único en combinación simultánea con quimioterapia o biológico.

4. Terapia de inducción +/- quimioterapia (controversial y no aceptado aún). A pesar de que la durabilidad es probablemente semejante, en general, la terapia post-operatoria es menos tóxica.

5. Terapia paliativa en enfermedad metastásica.

6. Dosis de radioterapia convencional.

i. Definitiva:

1. 70Gys (2Gys/d) a primario y ganglios clínicamente (+).
2. Si se usa combinada con braquiterapia se usa 50Gys.
3. Cuello (bajo riesgo) 50Gys (2Gys/d)

ii. Adyuvante.

1. 60Gys (2Gys/d)
2. cuello
  - a. sitios de alto riesgo 60Gys (2Gys/d)
  - b. sitios de bajo riesgo 50Gys (2Gys/d)

**PRINCIPIOS DE MANEJO MEDICO.**

En general, cuando el manejo médico en cáncer de cabeza y cuello se refiere a quimioterapia. Recientemente se han empezado a usar las terapias biológicas solas o en combinación con radioterapia. La quimioterapia se administra como tratamiento paliativo de enfermedad avanzada o en forma adyuvante (combinada con radioterapia o cirugía) para mejorar los índices curativos. En forma adyuvante su uso único después de cirugía o radioterapia no mejora sobrevida global o sobrevida libre de progresión. El uso inductivo también ha producido gran controversia y aún no se acepta de manera universalmente como tratamiento convencional en esta enfermedad.

A. quimioterapia:

- a. Inductivo-preoperatorio (+/-) radioterapia.
- b. Combinado concomitante con radioterapia en enfermedad localmente avanzado (en pacientes no quirúrgicos).
- c. Quimioterapia paliativa en enfermedad avanzada o metastásica.

B. Inhibidores de Factor de Crecimiento Epidérmico.

- a. Cetuximab + radioterapia.
- b. Cetuximab + quimioterapia.

**ESQUEMAS MÁS USADOS EN QUIMIOTERAPIA DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO**

**a. carcinoma epidermoide.**

**1. PF:**

- i. cisplatino 100mg/m<sup>2</sup> día uno+
- ii. 5Fu 1gm/m<sup>2</sup> infusión continua días 1 a 5.

**2. PFL:**

- i. Cisplatino 100mg/m<sup>2</sup> día 1
- ii. 5Fu 800mg/m<sup>2</sup> infusión continua días 1 a 5.
- iii. Leucovorina 50mg/m<sup>2</sup> VO cada 6 horas días 1 a 5.

### **3. QUIMIO-RADIOTERAPIA CONCOMITANTE:**

- i. Cisplatino 100mg/m<sup>2</sup> día 1
  - ii. 5Fu 1 gm/m<sup>2</sup> días 1 a 5
  - iii. radioterapia: 66-76Gys en 18-20 Gys/día iniciar día 1.
- Se repite ciclo cada 28 días por 3 ciclos.

### **4. TIP**

- i. Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> día 1 en 3 horas.
- ii. Ifosfamida 1gm/m<sup>2</sup> en 2 horas días 1 a 3.
- iii. Mesna 400mg/m<sup>2</sup> previo a Ifosfamida y luego 200mg/m<sup>2</sup> 4 horas post ifosfamida IV o VO. También podrá usarse 1gm/m<sup>2</sup> con Ifosfamida y luego 800mg al terminar tratamiento
- iv. Cisplatino 60mg/m<sup>2</sup> día 1
- v. Cada 22-28 días

### **5. TPF**

- i. Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> día 1
- ii. Cisplatino 75-100mg/m<sup>2</sup> día 1 en 24 horas.
- iii. 5Fu 1gm/m<sup>2</sup> en infusión días 1 a 4.
- iv. Cada 21 días.

### **6. TIC**

- i. Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> en 3 horas día 1
- ii. Ifosfamida 1gm/m<sup>1</sup> días 1 a 3
- iii. Mesna 1gm/m<sup>2</sup> con Ifosfamida seguido de 800mg antes de terminar.
- iv. Carboplatino AUC 6 día 1
- v. Repetir cada 21-28 días

### **7. VP**

- i. Vinorelbina 25mg/m<sup>2</sup> IV día 1 y 8
- ii. Cisplatino 80mg/m<sup>2</sup> día 1
- iii. Repetir cada 21 días.

## 8. CETUXIMAB+RADIOTERAPIA

CETUXIMAB 400/250mg/m<sup>2</sup> por semana x 7

Radioterapia 70Gys (20Gys/día)

### b. Carcinoma nasofaríngeo.

#### 1. QUIMIO-RADIOTERAPIA.

- i. Cisplatino 100mg/m<sup>2</sup> días 1-22-43
- ii. Radioterapia: 70Gys en 18-20Gys/día
- iii. Al completar QT+RT iniciar
  1. Cisplatino 80mg/m<sup>2</sup> día 1
  2. 5Fu 1gm/m<sup>2</sup> infusión continua días 1 a 4
  3. repetir cada 28 días por 3 ciclos.

## MANEJO DE ENFERMEDAD POR SITIO PRIMARIO.

### TUMORES SENOS PARANASALES.

Considerar características especiales de senos para nasales como la frecuencia con que se presentan otras histologías como Esticioneuroblastoma, linfoma (senos maxilares), adenocarcinoma, carcinoma de glándulas salivales menores o carcinoma adenoquístico (seno maxilar).

En general el tratamiento indicado inicial es quirúrgico excepto en casos inoperables.

#### Senos etmoidales.

##### 1. T1/T2

- a. Cirugía preferible
- b. Radioterapia +/- quimioterapia concomitante.

##### 2. T3/T4

- a. Cirugía seguida de radioterapia a primario postoperatorio.
- b. En inoperables o irresecables radioterapia +/- quimioterapia concomitante.

#### Senos maxilares. 1. T1-2 N0 resecable/operable.

##### a. Cirugía

- i. Márgenes (+): re-operar o radioterapia postoperatoria.
- ii. Carcinoma epidermoide: considerar radioterapia postoperatoria a cuello ipsilateral además de primario.
- iii. Invasión perineural: radioterapia a primario postoperatorio.
- iv. Carcinoma adenoquístico: considerar radioterapia postoperatoria a primario.

##### 2.T4 resecable.

- i.Cirugía+radioterapia postoperatoria a primario y cuello ipsilateral (excepto adenoquístico)

### 3. T4 irresecable

i. Radioterapia sola o con quimioterapia concomitante.

#### 4. Tumores N (+)

i. Cirugía + disección de cuello clínicamente comprometido seguido de radioterapia postoperatoria primario y cuello ipsilateral.

### GLANDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales más frecuentemente comprometidas son las parótidas, sublinguales y las submaxilares. También están las glándulas salivales menores localizadas en todo el tracto aerodigestivo especialmente en cavidad oral (paladar). Muchos de los tumores son benignos. Los tumores de la glándula parótida son malignos 20% de las veces pero en las submaxilares esto llega a 50% y en las salivales menores puede ser hasta 80%. Los tipos histológicos varían mucho pudiendo ser muco-epidermoide, epidermoide, adenoide quístico, acinar, adenocarcinoma y mioepitelial maligno. Los factores pronóstico más importantes son: tipo y grado histológico, invasión local y tamaño.

El tratamiento fundamental de estos tumores es la cirugía. Es esencial la planificación pre-quirúrgica especialmente de la glándula parótida ya que, por ejemplo, debe intentarse preservar el nervio facial que frecuentemente se encuentra envuelto en tumor. La radioterapia post-operatoria es necesaria en lesiones profundas, con márgenes positivos, invasión perineural o angiolinfática, tamaño > 2cm, compromiso ganglionar especialmente con extensión extracapsular.

La quimioterapia tiene poco espacio en esta enfermedad y solo se usará en casos paliativos o recurrentes.

#### 1. Resecables,

a. <4cm (T1-2): Cirugía seguido de radioterapia en adenoide quísticos o de grado alto/intermedio.

b. >4cm, “clínicamente malignos”, histologías agresivas (por ejemplo epidermoide), profundos

- i. Parótida/N0: parotidectomía en los casos superficiales y parotidectomía total en los casos profundos.
- ii. Parótida/N (+): lo anterior + disección ganglionar comprensiva.
- iii. Otras glándulas: resección total +/- disección ganglionar en caso de N (+).
- iv. Tratamiento postoperatorio (todas glándulas):

1. Resección completa + características pronósticas de riesgo (adenoide quístico, invasión neural o angiolinfática, metástasis ganglionares, márgenes positivas o “cercanas” o grado intermedio o alto): radioterapia postoperatoria.

2. Resección incompleta: radioterapia “defeintiva” +/- quimioterapia concomitante.

## 2. Enfermedad recurrente

### a. Metastásica:

- i. resección +/- radioterapia
- ii. quimioterapia +/- radioterapia (no concomitante)

### b. Enfermedad recurrente locoregional

- i. Cirugía
- ii. Radioterapia. +/- quimioterapia

## **CARCINOMA DE CAVIDAD ORAL.**

El cáncer de cavidad oral es casi siempre epidermoide. El compromiso ganglionar es frecuente en algunos sitios primarios como la lengua que puede presentarse con metástasis ganglionares ocultas en la mitad de los casos por lo que requieren algún tipo de disección excepto los T1. Clínicamente, la cavidad oral está compuesta por mucosas dentarias, lengua anterior, trigono retromolar, paladar duro y piso de boca.

### 1. T1-2/N0

#### a. Cirugía + disección ganglionar unilateral o bilateral.

i. Casos de alto riesgo (invasión neural, angiolinfática, múltiples ganglios (+) o extensión extracapsular) dar radioterapia postoperatoria a primario y cuello. Podrá considerarse quicio-radioterapia concomitante.

b. Alternativa secundaria será radioterapia externa al primario y al cuello a riesgo. Podrá considerarse si existe la tecnología brquiterapia.

c. Si persiste enfermedad post radioterapia podrá intentarse resección.

### 2. T3/N0 (resecable)

a. Cirugía+disección ganglionar seguido de radioterapia +/- quimioterapia.

### 3. T1-3/N (+)

a. N1/2a-b/3: resección del primario+disección comprensiva ipsilateral+selectiva contralateral.

b. N2c: disección ganglionar comprensiva bilateral.

i. Se dará radioterapia adyuvante para tumores con factores riesgo presentes (ver arriba) a primario y cuello. Si hay solo un ganglio positivo el tratamiento adyuvante es opcional. La terapia adyuvante preferida es radioterapia sola pero podrá usarse quicio-radioterapia concomitante en casos individuales.

c. En caso de paciente no acepta cirugía o razones médicas que lo impiden se podrá dar radioterapia definitiva seguido de disección ganglionar de ganglios (+) preoperatorios. Se prefiere para tratamiento no quirúrgico definitivo quimio+radioterapia concomitantes.

i. En caso de quimio-radioterapia definitiva cuando haya habido respuesta completa en el primario se hará disección ganglionar de grupo RESIDUAL (si no hubo respuesta completa en cuello) o en todos los casos de >N1 preoperatorio.

ii. En caso de quicio-radioterapia definitiva cuando en el primario hubiera < respuesta completa se podrá ofrecer cirugía de salvataje.

4. T4 cualquier N.

a. Es equivalente cirugía seguido de radioterapia y quicio-radioterapia concomitante. El cuello se trata como indicado arriba para T1-3/N (+).

b. En casos de T4 N0 el cuello se manejará con los criterios expuestos arriba para N (-) de cavidad oral dependiendo del sub-sitio primario.

5. En casos de pacientes de pobre condición médica se prefiere radioterapia sola (sin quimioterapia).

### **CARCINOMA DE OROFARINGE.**

Desde el punto de vista clínico la orofaringe comprende base de lengua, amígdalas, pared faríngea posterior y paladar blando. Esta es un área muy rica en drenaje linfático y hasta 75% de los pacientes con cáncer de orofaringe tendrán ganglios cervicales comprometidos. Además hay frecuentemente compromiso simultáneo de otros sitios por lo que se requiere un examen cuidadoso de toda la vía aéreo-digestiva superior.

1. T1-2/N0-1

1. Mayoría de lesiones de base de lengua y amígdala se prefiere radioterapia (+/- braquiterapia) definitiva con cirugía de salvataje en caso de recurrencia o persistencia.
2. Una alternativa es la resección quirúrgica con disección ganglionar comprensiva que podrá ser bilateral.
3. En caso de ganglios (+) se deberá dar radioterapia adyuvante. Si están presentes factores de riesgo (ver arriba) se podrá dar quicio-radioterapia concomitante.

2. T3-4/N0

a. Podrá escogerse radioterapia definitiva (especialmente en caso de lesiones de base de cuello) o quimio-radioterapia concomitante. La alternativa quirúrgica seguido de radioterapia adyuvante se prefiere en casos de compromiso óseo. La cirugía podrá dejarse como tratamiento de salvataje en los casos donde hay recurrencia o persistencia post radioterapia (+/- quimioterapia).

3. T3-4/N (+) o cualquier T N2-3.

a. Se prefiere quimio-radioterapia concomitante.

- i. Respuesta completa en primario. Se hará disección ganglionar si hay enfermedad residual en el cuello o si era N2-3 pre-tratamiento. En caso de N1 pre-tratamiento podrá observarse.
- ii. Menos que respuesta completa. Se hará cirugía de primario y disección ganglionar.

b. Si se prefirió cirugía inicial. Se hará disección comprensiva de cuello ipsilateral en caso de todos los N (+) excepto N2c en donde se hará disección bilateral. En ambos casos seguido de radioterapia adyuvante. Podrá usarse quimio-radioterapia concomitante adyuvante aunque el nivel de evidenci en este caso es menos adecuado.

### **CARCINOMA DE HIPOFARINGE**

La hipofaringe es una estructura tubular muscular que se sitúa entre la orofaringe y el esófago cervical. Sus límites anatómicos están marcados por los huesos hioides y el cartílago cricoides. Se divide, para propósitos clínicos se divide en seno piriforme, las paredes laterales y posterior de la faringe y el área post-cricoidea.

1. T2/N0-1, T2/N0, T1/N2-3.

- a. Se trata de lesiones que no requieren una laringectomía total. Se hará disección ganglionar selectiva bilateral (especialmente en caso de seno piriforme) en caso de N0. En caso de N1 se hará disección ganglionar comprensiva. Si hay factores de riesgo (ver arriba) se dará radioterapia (quimio-radioterapia) adyuvante.
- b. Se podrá usar radioterapia definitiva.
  - i. En caso de respuesta clínica completa en el primario necesitarán disección ganglionar comprensiva los pacientes con enfermedad residual cervical o aquellos con antecedente de N2-3 antes de radioterapia.
  - ii. En caso de < de respuesta completa se hace rescate quirúrgico. El cuello se maneja de manera semejante.

2. T2-3-4 cualquier N.

- a. Cirugía (laringectomía total)+disección axilar seguido de radioterapia (o quimio-radioterapia) postoperatorio. El cuello se maneja como indicado arriba para otros estadios.
- b. Quimio-radioterapia concomitante con apoyo y rehabilitación multidisciplinaria.
- c. En enfermedad localmente avanzada (T3) podrá considerarse quimio-radioterapia inductiva.

### **CARCINOMA DE LARINGE**

El cáncer de laringe se origina en tres sitios anatómicos: glotis, supraglotis y subglotis. Es la glotis el sitio que más frecuentemente origina cáncer en esta área. Con respecto a riesgo de metástasis ganglionares los tumores del área supraglótica tienen el riesgo más alto. Con alguna frecuencia se presentan con lesiones primarias tempranas y son bilaterales. Por otro lado las lesiones glóticas son frecuentemente tempranas ya que el paciente presenta síntomas desde el inicio (disfonía) y raramente se presentan con metástasis ganglionares.

## **GLOTIS**

1. T1-2/ cualquier N.
  - a. Laringectomía parcial
  - b. Radioterapia radical
  - c. Manejo del cuello: disección solo con ganglios (+) +/- radioterapia (en casos de tratamiento quirúrgico)
  
2. Resecable pero que requiere laringectomía total (T3/cualquier N).
  - a. Cirugía (laringectomía+hemitiroidectomía ipsilateral).
    - i. N0. disección selectiva ganglionar
    - ii. N1. Disección ganglionar compresiva ipsilateral y selectiva contralateral
    - iii. N2-3. Disección bilateral compresiva ganglionar.
    - iv. Sin hay presentes factores de riesgo (ver arriba) se dará radio o quimio-radioterapia adyuvante.
  - b. Quimio-radioterapia concomitante.
    - i. Si hay respuesta clínica completa se maneja el cuello con disección compresiva si hay enfermedad cervical residual o hubo N2-3 previo a tratamiento.
    - ii. Si no hubo respuesta clínica completa se hará salvaje quirúrgico.
    - iii. Considerar quimio-radioterapia inductiva.
  
3. T4.
  - a. En casos seleccionados se podrá tratar con quimioterapia+radioterapia concomitante.
  - b. Se podrá hacer laringectomía total + hemitiroidectomía.
  - c. en casos N1 se hará una disección ganglionar compresiva ipsilateral y selectiva contralateral.
  - d. En casos N2-3 se hará disección ganglionar compresiva bilateral.
  - e. Se dará radioterapia o radio-quimioterapia postoperatoria en todos los casos T4, los casos N1 con factores de riesgo mencionados arriba y todos los casos N2-3.
  - f. Considerar quimio-radioterapia inductiva.

## **SUPRAGLOTIS**

1. T1-2/N0. No requiere laringectomía.
  - a. Cirugía. Laringectomía parcial + disección ganglionar selectiva
    - i. Radioterapia o radio-quimioterapia se dará en casos con factores riesgo presentes (ver arriba).
  - b. Radioterapia definitiva es equivalente.

2. T3-T4/N0. Requiere laringectomía. No invasión cartílago.
  - a. Laringectomía + tiroidectomía ipsilateral + disección ganglionar bilateral selectiva.
  - b. Quimio-radioterapia concomitante es equivalente. Se hará disección ganglionar si hay masa cervical residual o si hubo N2-3 pre-tratamiento.
  - c. Cuando hay menos que respuesta clínica completa se hará salvataje quirúrgica.
  - d. Considerar terapia inductiva.
3. T4 (alto volumen)/N0. Compromiso de cartílago, piel o base de la lengua
  - a. Se hará laringectomía+hemitiroidectomía+disección ganglionar
4. Enfermedad ganglionar presente clínicamente (N+).
  - a. T1-2:
    - i. Se podrá hacer laringectomía parcial+disección ganglionar comprensiva. Se dará radioterapia adyuvante en casos de factores de riesgo (ver arriba) presentes.
    - ii. Se podrá usar radioterapia como tratamiento único. El cuello se maneja con disección comprensiva en caso de enfermedad ganglionar residual o N2-3.
  - b. T3-4 (no compromiso de piel, base de lengua o cartílago).
    - i. Laringectomía+hemitiroidectomía+disección ganglionar comprensiva seguido de radioterapia adyuvante.
    - ii. Quimio-radioterapia definitiva. Disección ganglionar en casos de enfermedad cervical residual o N2-3 (pretratamiento). En casos de menos de respuesta clínica completa se hará rescate quirúrgico. En este caso se usará el mismo criterio (ver arriba) para indicar disección ganglionar.
    - iii. Considerar quimio-radioterapia inductiva en estos casos.
  - c. T4 con compromiso masivo (compromiso de piel, cartílago o base de lengua).
    - i. Se prefiere laringectomía+hemitiroidectomía+disección ganglionar comprensiva seguida de radioterapia o radio-quimioterapia adyuvante.
5. Paciente inoperable por razones médicas se prefiere radioterapia sola.

## **CARCINOMA NASOFARINGEO**

El carcinoma nasofaríngeo es un problema algo distinto en el área de cabeza y cuello. Se caracteriza por tener el potencial metastático mas grande del área. Asimismo, se presenta en pacientes mas jóvenes. Desde el punto de vista histológico ha sido clasificado por la OMS en tres categorías: Tipo I: Epidermoide bien a moderadamente diferenciado. Tipo II: Carcinomas no queratinizantes (linfopitelioma y tumores transicionales). Tipo III: tumor indiferenciado. El tratamiento es fundamentalmente con radioterapia o quimio-radioterapia concomitante. La cirugía se usa en el tratamiento del cuello o de rescate.

1. T1/N0

a. Radioterapia definitiva al primario y electivamente al cuello

2. T2/N0, T1-2/N1-3, T3-4/cualquier N

a. Terapia combinada Cisplatino (ver arriba)<sup>22</sup>. Radioterapia al primario y al cuello bilateral seguido de 5Fu infusión+cisplatino por 3 ciclos (cada 28 días). Se hará disección a cuello si al terminar continúa enfermedad ganglionar presente. En caso de respuesta completa se podrá observar.

3. Enfermedad metastásica

a. Quimioterapia con cisplatino. Se podrá usar radioterapia paliativa.

4. Enfermedad en recaída

a. Locoregional: considerar rescate quirúrgico

b. Metastásica: quimioterapia.

**F. MANEJO DEL CARCINOMA METASTASICO A CUELLO CON PRIMARIO DESCONOCIDO**

Aproximadamente el 5% de todos los pacientes se presentan con masa en el cuello sin primario evidente. Contrario a lo que se supondría esta es una enfermedad potencialmente curable. En general cualquier paciente mayor de 40 años que se presenta con una masa cervical ganglionar tendrá enfermedad maligna.

**TRABAJO DIAGNOSTICO**

1. BAAF de masa ganglionar. Esto hará el diagnóstico diferencial de carcinoma de otros como linfoma, melanoma y carcinoma de tiroides.
2. En caso de carcinoma epidermoide o carcinoma poco diferenciado debe hacerse nasofaringoscopia, TAC o RMN desde la base de cráneo a fosa supresternal y radiografía de tórax. En caso de adenocarcinoma se deberá trabajar como adenocarcinoma de primario desconocido.
  - a. En caso de ganglios en niveles I-II-III-V superior se hará exámen bajo anestesia incluyendo laringoscopia directa.
  - b. En caso de grupos bajos (IV y V bajo) se hará triple endoscopia. Debe, asimismo considerarse TAC de tórax.

**MANEJO Y TRATAMIENTO**

1. Carcinoma epidermoide. Disección ganglionar comprensiva.
2. Adenocarcinoma sin primario evidente. Disección ganglionar comprensiva mas considerar parotidectomia ipsilateral seguido de radioterapia a cuello solamente.
3. En caso de carcinoma poco diferenciado se podrá hacer disección ganglionar comprensiva dar radioterapia o quicio-radioterapia definitva. En caso de radioterapia si queda enfermedad residual se podrá hacer disección ganglionar post-radioterapia.

#### 4. Manejo postoperatorio

- a. Resultados de disección ganglionar (N1patológico, N2-3 clínico o extensión extracapsular):
  - i. Nivel I solo: considerar radioterapia a cuello o cuello+cavidad oral+anillo de Waldeyer+orofaringe.
  - ii. Nivel II-III-V superior: considerar radioterapia a cuello bilateral, nasofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe.
  - iii. Nivel IV solo: considerar radioterapia a cuello bilateral +/- anillo de Waldeyer, hipofaringe y laringe.
  - iv. Nivel V bajo: considerar radioterapia a cuello bilateral +/- hipofaringe, laringe

### **CÁNCER DE PULMÓN CÉLULAS PEQUEÑAS**

El manejo de estos pacientes es interdisciplinario, tomando en cuenta el paciente en forma individual según el estadio de la enfermedad y el estado funcional.

#### ESTADIAJE

Consiste en dos estadios clinicos:

1. Enfermedad limitada. Enfermedad limitada a un hemitórax ipsilateral que se podrá englobar en un solo campo de irradiación.
2. Enfermedad extensa. Enfermedad extensiva a mas allá de un campo de radioterapia de un hemitórax o enfermedad metastásica.

#### TRABAJO DIAGNOSTICO

- i. histología
- ii. radiografía de tórax
- iii. TAC de tórax, abdomen superior y SNC.
- iv. Centelleografía ósea
- v. Laboratorio general (hemograma, función renal, función hepática, Ca y DHL
- vi. Radiografías de sitios sospechosos en gama óseo.
- vii. Biopsia de médula ósea en pacientes con alteraciones de hemograma o elevación de DHL.
- viii. Biopsia/citología de derrame pleural.

#### MANEJO

Nódulo solitario: Se debe realizar estadiaje, incluyéndose la mediastinoscopia,. La resección quirúrgica esta limitada a aquellos pacientes con enfermedad localizada sin evidencia de enfermedad mediastinal o supraclavicular. Estos pacientes recibirán tratamiento adjuvante con 6 ciclos de quimioterapia a base de Cisplatino 60 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y Etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> por día por 3 días, repitiendo el ciclo cada 3 semanas.

### Enfermedad localizada.

El manejo de pacientes con enfermedad localizada no candidatos a cirugía con ECOG de 0 o 1 es a base del mismo esquema de cisplatino y etópósito concomitante con radioterapia (Categoría 1). La respuesta se medirá al finalizar la radioterapia y 4 ciclos de quimioterapia.

La irradiación profiláctica craneal puede valorarse en pacientes con respuesta completa (categoría 1) o cercana a la completa. (Categoría 2B).

En paciente con CÁNCER de células pequeñas con ECOG 2 valorar el uso de quimioterapia con o sin radioterapia.

### Enfermedad extensa:

El manejo es el mismo esquema de quimioterapia a base de cisplatino y etopósito (categoría 1). Se hará valoración de la respuesta al tratamiento después del tercer ciclo considerando los sitios primariamente comprometidos ya que el mantenimiento de quimioterapia más allá de 4 a 6 ciclos produce poco aumento en la respuesta sin aumento en la sobrevida. En pacientes con estado funcional ECOG 3 o 4 no se dará quimioterapia ya que no se obtiene beneficio.

### Casos especiales:

Enfermedad cerebral metastásica: se dará radioterapia a SNC concomitante o secuencialmente con quimioterapia. Se dará la radioterapia primero excepto si hay enfermedad sistémica sintomática.

### Seguimiento:

El seguimiento es con valoración clínica y radiografía de Torax cada 2 meses por 3, cada 3 meses por 6, cada 6 por 6 y luego cada año. La aparición de nuevos nódulos después de 2 años se considera segundo primario.

### Recurrencia tumoral:

El manejo depende del periodo libre de enfermedad: si este es menor de 3 meses y el paciente tiene un ECOG de 0 a 2 se usará Taxol a dosis de 175 mg/m<sup>2</sup> c/4 semanas, si el período libre de enfermedad es mayor a los 3 meses de usará Topotecan 1,5mg/m<sup>2</sup> x día por 5 días cada 3 semanas y en pacientes con periodo libre de enfermedad mayor a los 6 meses se usará el mismo esquema a base de cisplatino y etopósito.

El tratamiento se continuará hasta que no exista respuesta a dos esquemas consecutivos de quimioterapia, haya progresión o haya deterioro en el estado funcional.

## ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA.

### ENFERMEDAD LIMITADA.

Cisplatino 60mg/m<sup>2</sup> día 1+VP-16 120 (100 en > 65 años) mg/m<sup>2</sup> por 3 días. Repetir cada 21 días.

Carboplatino AUC 6 día 1+ VP-16 100mg/m<sup>2</sup> por 3 días. Repetir cada 21 días.

## ENFERMEDAD EXTENSA.

Cisplatino 75mg/m<sup>2</sup>+VP-16 100mg/m<sup>2</sup>x3días cada 21 días. Dar por 4-6 ciclos.

Carboplatino AUC 6 + VP-16 100mg/m<sup>2</sup> x 3 días cada 21 días por 4-6 ciclos.

Irinotecán 60mg/m<sup>2</sup> día 1-8-15 y cisplatino 60mg/m<sup>2</sup> día.

QUIMIOTERAPIA SEGUNDA LINEA (estado funcional ECOG 0-2).

Recaída < 2 meses: Ifosfamida, Paclitaxel, docetaxel, gemcitabina.

Recaída >2-3 meses: Topotecán, Irinotecán. También se podrá usar Gemcitabina, Taxanes o etopósido oral.

Recaída > 6 meses: usar esquema de primera línea.

## CÁNCER DE PULMÓN CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Enfermedad localizada.

El manejo es multidisciplinario y deberá valorarse cada paciente en forma individual tomándose en consideración la localización del tumor, el estado funcional ya que corresponde a un grupo heterogéneo de pacientes.

La lobectomía y la neumonectomía son los procedimientos indicados para los estadios clínicos I, II, y algunos III A (T3 N1) siempre y cuando no exista contraindicación médica. Actualmente no existe acuerdo entre la necesidad de realizar la disección ganglionar en los niveles N1 y N2 o si es suficiente con el procedimiento de mapeo.

Los pacientes II B y III A por clasificación T3N1 que se consideren candidatos a cirugía deben incluir dentro del estadiaje la realización de gamma ↓seo y TAC de cráneo antes de optar por el abordaje quirúrgico.

En todos los casos que no se logren márgenes negativos se valorará como primera opción la cirugía de lo contrario se considerará tratamiento de quimioterapia y radioterapia.

La quimioterapia adjuvante está indicada para todos los estadios mayores a T2N0 utilizando dupletas de cisplatino. (Categoría 2A). La indicación de radioterapia asociada a la quimioterapia adjuvante está indicada para todos los casos con márgenes positivos (categoría 2<sup>a</sup>) para los casos T1N1\_T2N1 con márgenes negativos pero con factores adversos tales como inadecuada disección linfática mediastinal, compromiso extracapsular, ganglios hiliares positivos múltiples y márgenes cercanos (categoría 2B), y en los casos T1-T2 N2.

Localizaciones especiales:

A- Sulcus superior.

En los casos de tumores del sulcus superior considerados resecables (T3-4, N0-1) se prefiere el tratamiento neoadjuvante con quimioterapia a base de cisplatino y etopósido por 2 ciclos concomitante con radioterapia seguido de cirugía (Categoría 2<sup>a</sup>) o bien cirugía seguido de radioterapia o radioterapia más quimioterapia, sobrevida. (Nivel de evidencia 2).

En caso de tumores no resecables el paciente recibe tratamiento neoadjuvante con quimioterapia por dos ciclos de cisplatino y etopósido con radioterapia concomitante, de obtenerse respuesta se realiza cirugía y se deja en observación, de no ser resecable se indica radioterapia ablativa y se valora quimioterapia como enfermedad avanzada. (Nivel de evidencia 2).

B-Pared torácica, proximidad de la vía aérea o mediastinal (T3-T4-N0, N1).

En todos los casos se valora resección en bloque como primera opción, de lo contrario el manejo será con quimioterapia a base de cisplatino y etopósido concomitante con radioterapia, después del segundo ciclo se valora respuesta, si se considera resecable se indicará cirugía, de lo contrario se completará dosis total de radioterapia y seguirá con quimioterapia. En todos los casos de lograrse márgenes negativos el paciente recibirá quimioterapia a base de dupletas de cisplatino por 6 ciclos, si los márgenes son positivos se decidirá entre nueva intervención y quimioterapia o radioterapia y quimioterapia concomitante. (categoría 2A). El plan de tratamiento es similar para tumores resecables de la vía aérea proximal o mediastino.

Enfermedad localmente avanzada.

Grupo de pacientes IIIA (T1-3, N2).

La valoración previa al tratamiento incluye broncoscopia, mediastinoscopia o biopsia transbronquial

Su manejo depende de los hallazgos de biopsia mediastinal, biopsia por agua transtraqueal o biopsia por aguja transesofágica y se clasificará en:

1-Pacientes N2-N3 negativos:

Se realizará toracotomía, si se considera resecable se realiza la resección quirúrgica más disección ganglionar mediastinal,.

Dependiendo de los hallazgos:

a-N0 patológico: márgenes negativos observar, márgenes positivos se indicará radioterapia.

b-N1 patológico: márgenes negativos sin factores adversos (inadecuada disección mediastinal, compromiso extracapsular, nódulos hiliares múltiples, márgenes cercanos) se dejará en observación. En el caso de factores adversos positivos se indicará radioterapia (Nivel de evidencia).

2). c-N2 patológico:

Tanto en pacientes con márgenes negativos o positivos la indicación de radioterapia/ radioterapia y quimioterapia adjuvante a base de cisplatino y etopósido por 6 ciclos (Categoría 2A)

d.N3 patológico: manejo como III B.

## 2-Pacientes N2 positivos:

Se realizará gama óseo y TAC cráneo previo desición de tratamiento, si son positivos el manejo el como enfermedad avanzada. Si el TAC de cráneo y el gamma óseo son negativos se indicará tratamiento de quimioterapia con cisplatino y etopósido por dos ciclos concomitante con radioterapia como tratamiento de inducción, de lograrse respuesta se procede a cirugía. La indicación de quimioterapia por cuatro ciclos más como tratamiento adjuvante tiene Nivel de evidencia 2.

De existir progresión tumoral y el paciente tiene un estado funcional igual o menor de 2 se seguirá con quimioterapia como enfermedad avanzada.

## Estadío IIIB:

Incluye un grupo heterogéneo de presentaciones con manejos diferentes.

1-Tumores T4 (N0-N1): Si son tumores potencialmente resecable, se indicará cirugía y manejo es similar al estadio IIIA. Cuando los tumores son considerados T4 por lesiones satélites (el mismo lóbulo) el manejo es la cirugía. La aplicación de quimioterapia adjuvante por 6 ciclos es una indicación categoría 2 B)

2-El estadio IIIB por compromiso N3. La resección quirúrgica no es recomendada en pacientes T1-3 por metástasis a ganglios contralaterales. Si se sospecha la presencia N3 esta debe ser confirmado histológicamente mediante mediastinoscopia, biopsia supraclavicular, toracoscopia o mediastinostomía.

Debe completarse el estadiaje con TAC cráneo y gamma óseo, si estos son negativos debe indicarse tratamiento neoadjuvante concomitante de quimioterapia y radioterapia. (categoría 1)

3-Estadios IIIB por T4 y compromiso ganglionar N2 o N3: la resección quirúrgica no está recomendada. La presencia de N2 y o N3 debe ser confirmada mediante mediastinoscopia, biopsia supraclavicular, toracoscopia o mediastinostomía, gamma óseo y TAC de cerebro. Si se documentan ganglios positivos contralaterales ipsilaterales el manejo es con quimioterapia y radioterapia concomitante (categoría 1)

## 4-Derrame pleural o pericárdico.

Se debe realizar la confirmación histológica mediante toracentesis o pericardiocentesis, en el caso de ser dudosa debe realizarse toracoscopia, de lograrse demostrar positividad por malignidad, el manejo es como enfermedad metastásica. Un líquido sanguinolento o con características de exudado en ausencia de causas no malignas (neumonía obstructiva, atelectasia, obstrucción linfática o venosa o embolia pulmonar) es considerada maligna sin importar su resultado.

## Estadío clínico IV.

El manejo depende de la localización y el estado funcional del paciente, en general no está indicada la quimioterapia en pacientes con un ECOC mayor de 2.

Lesiones solitarias pulmonares; el trabajo diagnóstico debe incluir mediastinoscopía, broncoscopía, TAC de cerebro y gamma óseo.

Enfermedad metastásica cerebral: Las lesiones solitarias y accesibles cerebrales deben ser resecaadas y tratadas posteriormente con radioterapia (Nivel de evidencia 1). El uso de quimioterapia en estos casos tiene una categoría 2B y el tratamiento posterior de la enfermedad pulmonar según el T y el N es controversial. (categoría 3).

Metástasis suprarrenal: Debe ser confirmada histológicamente. En un paciente con un cáncer de pulmón resecable la resección de la lesión adrenal y el tratamiento del primario según el T y el N es controversial. (Categoría 3).

En el caso de nódulos solitarios sincrónicos contralaterales o ipsilaterales se recomienda el tratamiento como dos tumores primarios curables a pesar de que la histología sea la misma. (Categoría 2A).

La quimioterapia de primera línea será un esquema basado en dupletas (Taxanos-Gemzar-Vinorelbine) con Cisplatino o Carboplatino. Las combinaciones a base de cisplatino son superiores a mejor cuidado de soporte en enfermedad avanzada, enfermedad incurable, con un aumento en la sobrevida media de 6 a 12 semanas y un aumento en el 50% de las sobrevidas al primer año (beneficio absoluto de un 15). Vinorelbine y gemcitabina en combinación con cisplatino demostraron ser superior a cisplatino solo. Vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine o irinotecan en combinación con platino han demostrado ser superiores a cualquier combinación vieja de cisplatino.

Recientemente se publicó un meta-ánalisis donde la combinación cisplatino gemcitabina resultó ser superior a las otras dupletas con cisplatino tanto en porcentaje de respuesta como en sobrevida media.

Se requieren por los menos dos ciclos de tratamiento para valorar respuesta clínica. De lograrse respuesta clínica parcial se continuará hasta un máximo de 4 ciclos. (Nivel de evidencia 1)

La segunda línea de tratamiento en pacientes con progresión de enfermedad durante o después de la primera línea de tratamiento con un ECOG menor o igual a 2 será docetaxel a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas por un tiempo máximo de 4 ciclos. (Nivel de evidencia 1). El uso de docetaxel provó ser superior a mejor cuidado de soporte, vinorelbine o ifosfamida solos. En pacientes que recibieron docetaxel y cisplatino como tratamiento de primera línea está indicado el uso de gefitinib como tratamiento de segunda línea. Asimismo, un estudio de publicación reciente comparó Docetaxel en segunda línea con el agente antagonista de múltiple sitios de metabolismo de folatos Pemetrexed y encontró beneficios semejantes por lo que el producto también fue aprobado por FDA para uso en segunda línea de carcinoma de células no pequeñas de pulmón.

El uso de una tercera línea de tratamiento esta indicada para pacientes sintomáticos que han progresado durante o después del tratamiento de segunda línea sin mayor deterioro del estado funcional Dependiendo del estado funcional del paciente la tercera línea de tratamiento es gefitinib 250 mg x día. Sin embargo, debido a resultados contradictorios recientes, esta indicación ha sido puesta en duda recientemente.

## PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMON NO MICROCITICO AVANZADO.

- i. los factores pronóstico basales predicen sobrevida (ECOG, pérdida de peso, estadio)
- ii. sobrevida global es una mejor medida de actividad que respuesta clínica.
- iii. Quimioterapia a base de Cisplatino prolonga sobrevida y produce una calidad de vida superior que mejor terapia de soporte.
- iv. Con los nuevos agentes combinados con Cisplatino producen respuestas clínicas en el orden de 25-35%, tiempo a enfermedad progresiva de 4-6 meses, mediana de sobrevida de 8-10 meses y sobrevida al año de 30-40%.
- v. No hay un agente que asociado a Cisplatino sea superior a los otros.
- vi. Pacientes de edad avanzada en buen estado funcional requieren de tratamiento adecuado.
- vii. Pacientes de cualquier edad con mal estado funcional (>ECOG 3) no deben recibir citotóxicos.
- viii. Tratamiento de primera línea:
  - i. Dupletas son superiores a agentes únicos pero no son inferiores a tripletas.
  - ii. Las dupletas mas comunes incluyen Cisplatino (o Carboplatino)+Paclitaxel, Docetaxel, Vinorelbina, Gemcitabina o Irinotecán.
  - iii. Aún no esta claro que combinaciones SIN cisplatino sean tan activas como las que lo contienen
- ix. Tratamiento de segunda línea:
  - i. En pacientes en buen estado funcional Docetaxel a demostrado ser el “standard comparador” y es superior a mejor terapia de soporte, Vinorelbina o Ifosfamida. El nuevo agente antifolato múltiple, Pemetrexed produce resultados semejantes a Docetaxel y por lo tanto es una alternativa razonable a Docetaxel.

## ESQUEMAS DE TRATAMIENTO UTILIZADOS EN CÁNCER DE PULMON DE CELULAS NO PEQUEÑAS.

### PRIMERA LINEA

#### 1. cisplatino+Paclitaxel

- Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> 3 horas día 1. LUEGO
- cisplatino 80mg/m<sup>2</sup> día 1 o 2.
- Repetir cada 21 días.

#### 2. carbopaltino +paclitaxel.

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> día 1 LUEGO
- Carbopaltino AUC 6 día 1
- Repetir cada 21 días.

### 3. Docetaxel+cispaltino o carbopaltino

- Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> día 1 LUEGO
- Cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> día 1 o carbopaltino AUC 6 día 1.
- Repetir cada 21 días.

### 4. Cisplatino + Gemcitabina

- gemicabina 1.250gm/m<sup>2</sup> días 1-8 (o 15) infundido en 30 min.
- Cisplatino 100mg/m<sup>2</sup> día 1.
- Repetir cada 21-28 días.

### 5. Cispaltino+ Vinorelbina

- Vinorelbina 30mg/m<sup>2</sup> días 1-8-15.
- Cisplatino 120mg/m<sup>2</sup> día 1.
- Repetir cada 28días.

### 6. gemcitabina+Vinorelbina

- Gemcitabina 1.2gm/m<sup>2</sup> días 1-8 (o15)
- Vinorelbina 30mg/m<sup>2</sup> días 1-8 (o15)
- Repetir cada 21 o 28 días.

## SEGUNDA LINEA

### 1. Docetaxel

- Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> IV cada 3 semanas

### 2. Docetaxel semanal

- Docetaxel 30mg/m<sup>2</sup>/sem por 6 sem.
- Repetir ciclo cada 8 semanas.

### 3. Pemetrexed.

- 500mg/m<sup>2</sup> con acido fólico 1mg qd y B12 1mg IM/ cada 3 sem.
- Repetir cad 3 semanas.

## CÁNCER DE MAMA

### A. FACTORES Y GRUPOS DE RIESGO

Múltiples factores de riesgo de cáncer de mama han sido estudiados. Es, sin embargo, difícil de aplicar estos a casos específicos ya que. Los factores de riesgo mas estudiados son:

- género femenino
- mayor edad
- edad menarca
- edad menopausia
- nuliparidad
- edad del primer parto
- historia familiar
- historia de enfermedad mamaria benigna proflertiva
- carcinoma lobulillar in-situ
- BRCA-1 y BRCA-2 (+)
- Otros síndromes de carácter hereditario (ejemplo Li-Fraumeni)
- Radioterapia a tórax previa (especialmente a edad temprana).
- Terapia de sustitución hormonal.

Se ha intentado objetivizar o cuantificar este riesgo aumentado. Esto se ha hecho con propósitos preventivos y de tamizaje. Para ello se han estudiado varias formulas. La más conocida es la de Gail. Esta formula toma en cuenta varios factores de riesgo conocidos y les da diferentes valores matemáticos relativos. A partir de ahí calcula un riesgo (porcentaje) de adquirir la enfermedad en resto de la vida de la persona y también en los siguientes cinco años. Mujeres con riesgo aumentado de cáncer de mama (riesgos superiores a 1.7% anual según Gail) deben ser consideradas para intervenciones preventivas y de diagnóstico temprano. Otro método para calcular riesgo de cáncer de mama es el método de Claus. Este método se ha utilizado para calcular el riesgo de adquirir la enfermedad en aquellas pacientes con historia familiar de cáncer de mama.

La prevención de la enfermedad es difícil ya que son pocos los factores realmente “modificables”. Además, algunos de estos tiempo implicaciones socio-culturales difíciles de modificar.

Con respecto a factores genéticos hay varios factores que deben ser valorados para la valoración del “riesgo Algunos factores que hacen pensar en factores de riesgo genético (tipo BRCA) haciendo aconsejable su valoración en el laboratorio son:

- Múltiples casos de cáncer de mama u ovario a edades tempranas en la familia
- Presencia de cáncer de ovario en una familia con miembros con cáncer de mama.
- Cáncer de mama asociado a cáncer de ovario en la misma paciente.
- Cáncer de mama bilateral.
- Judíos de origen Ashkenazi.
- Cáncer de mama en hombres.

Por lo tanto desde el punto de vista estratégico ASCO (la Sociedad Americana de Oncología Clínica) recomienda:

1. efectuar las pruebas genéticas de laboratorio cuando hay una fuerte historia familiar o una edad inusualmente temprana de presentación de la enfermedad.
2. exista una situación en la cual se pueda interpretar el resultado adecuadamente.
3. los resultados producirán una CLARA consecuencia de manejo en la paciente o sus familiares.

## B. INTERVENCIÓN PREVENTIVA.

En aquellas personas que se considera que por cualquiera de los métodos arriba expuestos tienen un riesgo aumentado de padecer la enfermedad se debe discutir con ellas la implantación de método que reduzca ese riesgo. Hay dos métodos de prevención secundaria que han sido estudiados:

1. quirúrgico: mastectomía profiláctica.
2. médica: Tamoxifeno u otros.

En aquellas pacientes con un alto riesgo de cáncer por ejemplo portadoras de mutaciones en BRCA debe discutirse mastectomía profiláctica bilateral. Este es un método que si bien es cruento también es el mas efectivo en la prevención de la enfermedad. Un estudio publicado en 1999 se seleccionó a mujeres de muy alto riesgo (como las indicadas arriba) y se observó una reducción de 90% del riesgo de cáncer de mama.

La ooforectomía antes de los 40 años puede reducir el riesgo de cáncer de mama.

Con respecto al Tamoxifeno hay aún algo de discusión con respecto a su uso profiláctico. En la última actualización del Early Breast CÁNCER Trialist Collaborative Group de 1998 se reportó que el Tamoxifeno reducía la incidencia de cáncer de mama contralateral en 47% en aquellas mujeres que lo tomaban por razones de tratamiento adyuvante. En 1998 el NSABP reportó su ensayo P1 en donde se enrolaron más de 13000 mujeres de mas de 35 años de edad con lo que en el ensayo se definió como “alto riesgo”. Usando el modelo de Gail que había sido desarrollado en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos se ofreció Tamoxifeno o placebo por 5 años a mujeres con mas de 1.7% de riesgo acumulado de sufrir cáncer de mama en los siguientes 5 años. De acuerdo a un análisis interino planeado de previo hubo que parar el estudio tempranamente debido a la diferencia significativa de riesgo entre los dos grupos estudiados. Con un seguimiento de aproximadamente 54 meses se observó una disminución de cáncer invasivo y no invasivo de 49%. Esta diferencia se vio especialmente aumentada en aquellas mujeres que tenían hiperplasia atípica en sus biopsias de mama. En estos casos la disminución del riesgo fue de 86%. El precio a pagar fue, sin embargo, alto ya que hubo un exceso de complicaciones tromboembólicas (2.5 veces), cáncer de endometrio, cataratas y otras. Tampoco se sabe aún cuales las consecuencias a largo plazo de esta intervención o si es suficiente con 5 años. Otros estudios como el estudio del Royal Marsden inglés o el estudio italiano no han confirmado estos beneficios pero en poblaciones de pacientes diferentes. Tampoco se ha establecido si el Tamoxifeno tiene algún efecto en pacientes de muy alto riesgo (portadoras de mutaciones genéticas BRCA1-2 o PTEN).

A pesar que otros estudios han insinuado que otros compuestos como Raloxifeno o Inhibidores de Aromatasa tienen algún efecto profiláctico en cáncer de mama esto está aún por confirmarse y no están indicados para este uso.

En aquellas mujeres mayores de 35 años de edad que no tengan contraindicación para el uso de Tamoxifeno, que tengan factores de riesgo que cumplan con al menos 1.7% de riesgo acumulativo de sufrir cáncer de mama en los siguientes 5 años de acuerdo al modelo de Gail y que deseen profilaxis médica se debe establecer un protocolo de seguimiento que incluya:

- historia y examen físico cada 6 meses.
- Mamografía anual
- Examen pélvico anual (aún en pacientes no hysterectomizadas)
- Examen oftalmológico anual.
- Densidad mineral ósea cada año.
- Auto examen mensual de mamas.

### C. ESTADIAJE.

El propósito de estadiaje como en todas las otras neoplasias es el guiar el tratamiento y establecer un pronóstico. El estadiaje inicial de cáncer de mama localizado invasivo debe incluir:

- examen físico e historia clínica completas
- mamografía bilateral.
- Radiografía de tórax PA y lateral.
- Hemograma, Ca, pruebas de función hepática (incluyendo fosfatasa alcalina)
- Biopsia (o pieza quirúrgica)

Grado histológico (según escala de Nottingham)

Grado nuclear.

Tamaño de la lesión.

Márgenes.

Invasión vascular, neural o linfático.

Her2/neu

Receptores de estrógeno y progesterona.

En caso de disección axilar tamaño y características (aglomerado vs. Células aisladas) de micrometástasis.

El uso de centelleo-grafía ósea, ultrasonido de abdomen, TAC de abdomen, Resonancia Magnética Nuclear del abdomen, TAC de cerebro no están indicados en forma rutinaria. Se recomienda gama ósea, ultrasonido de abdomen o TAC de abdomen en aquellos pacientes que tengan dolor óseo, alteración de las pruebas de función hepática, alteración de fosfatasa alcalina. Algunos expertos recomiendan una centelleografía inicial

en pacientes que se presentan con enfermedad localmente avanzada (T3/T4 o N2/N3). Se recomienda TAC de cerebro en aquellos pacientes con cefalea o síntomas o signos neurológicos. Si la paciente se presenta con citopenias o un fortis sanguíneo periférico con leucoeritroblastosis debe considerarse biopsia de médula ósea.

El uso rutinario de marcadores séricos (ACE, CA15.3 o CA27.29) como parte inicial del trabajo diagnóstico no está indicado. No se haya podido comprobar que estas tengan importancia diagnóstica o predictiva. Tampoco sirven para tomar decisiones terapéuticas. El uso de estos marcadores para el seguimiento de cáncer de mama operable ha sido cuestionado.

### CLASIFICACIÓN TNM SEGÚN AJCC DE CÁNCER DE MAMA.

Tumor primario:

La clasificación del T deberá ser primordialmente clínica. Podrá sub-clasificarse el T en aquellos casos en que se pueda medir por mamografía patológicamente.

Tx. No se puede valorar tumor primario

T0. No hay evidencia de tumor primario.

Tis. Carcinoma in-situ. (DCIS: ductal, LCIS: lobullilar, Paget: enfermedad de Paget del pezón sin tumor)

T1. Tumor de 2 cm o menos.

T1mic. Microinvasivo en 0.1cm o menos.

T1a. Tumor entre 0.1 y 0.5cm.

T1b. Tumor entre 0.5 y 1cm.

T1c. Tumor entre 1 y 2cm.

T2. Tumor entre 2 y 5cm.

T3. Tumor de mas de 5cm.

T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión a pared costal o piel.

T4a. Extensión a pared costal sin incluir músculo pectoral.

T4b. Edema o ulceración de la piel o nódulos satélites de la misma mama.

T4c. T4a + T4b.

T4d. Carcinoma inflamatorio.

Ganglios regionales:

Nx. Ganglios regionales no pueden ser valorados.

N0. No se palpan ganglios regionales.

N1. Ganglios axilares ipsilaterales clínicamente comprometidos y movibles.

N2. Ganglios axilares ipsilaterales fijos (N2a) o presencia clínica aparente de ganglios de la cadena mamaria interna sin evidencia de ganglios axilares comprometidos (N2b).

N3. Compromiso ganglionar infra-clavicular ipsilateral con o sin compromiso ipsilateral axilar (N3a), compromiso ipsilateral de cadena mamaria interna (N3b) o supraclavicular (N3c).

Ganglios regionales (estado patológico).

pNx no puede ser valorado.

pN0 no hay compromiso ganglionar histológico. Se excluyen CÉLULAS TUMORALES AISLADAS (CTA) que se definen como células únicas o grupos < 0.2mm. Estas son detectadas por inmunohistoquímica [ pN0 (i+)] o métodos moleculares [ pN0mol (+)].

pN1mi metástasis ganglionares entre 0.2mm y 2.0mm.

pN1a metástasis a 1-3 ganglios axilares.

pN1b metástasis a ganglios de mamaria interna detectados por ganglio centinella que NO son clínicamente aparentes.

pN1c metástasis a ganglios axilares y de cadena mamaria interna que no son clínicamente aparentes (los de la mamaria interna).

pN2a metástasis a 4-9 ganglios axilares. Por lo menos uno > 2.0mm.

pN2b metástasis a cadena mamaria interna CLÍNICAMENTE APARENTE y en ausencia de metástasis axilares.

pN3a metástasis a mas de 10 ganglios axilares y al menos uno de mas de 2.0mm.

pN3b metástasis a ganglios de mamaria interna clínicamente aparentes mas 1-3 ganglios axilares o mas de 3 ganglios axilares mas mamaria interna no clínicamente aparentes.

pN3c metástasis a ganglis supraclaviculares.

Metástasis extraganglionares.

Mx metástasis no pueden ser valoradas

M0 no hay metástasis a distancia

M1 hay metástasis a distancia.

## AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	m0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	todoT	N3	M0
Estadio IV	todoT	todoN	M1

### D. ENFERMEDAD NO INVASIVA.

#### a. Carcinoma lobulillar in situ

El carcinoma lobulillar in situ solo requiere la resección-biopsia. Más que un problema neoplásico se debe considerar como un factor de riesgo. En todo caso el riesgo de cáncer de mama invasivo es bajo (21% en 15 años) y es igual en ambas mamas.

Las pacientes con este problema podrán ser candidata a procedimientos quirúrgicos o tratamientos médicos preventivos discutidos previamente. En caso de serlo su seguimiento será el propuesto arriba para cada uno de esas intervenciones.

#### b. Carcinoma ductal in situ (Tis N0 M0).

El problema del carcinoma ductal in situ es diferente al lobulillar. Es objeto de mucha mas controversia. Desde el punto de vista biológico se sitúa entre la hiperplasia atípica y el carcinoma invasivo.

Su manejo es fundamentalmente quirúrgico.

Factores pronóstico de importancia son el tamaño del tumor, el grado del tumor, si es o no multicéntrico (en dos o mas cuadrantes), la edad de la paciente, la expresión de los receptores hormonales en el tumor, el grado histológico de la lesión, edad (> o < 50 años) y los márgenes quirúrgicos.

## Márgenes:

Apropiados: > 1cm. Inapropiados: < 1mm. Indefinido: entre 1cm y 1mm.

- Otro factor es la excisión vs. Mastectomía simple.

En casos de enfermedad multicéntrica (mas de un cuadrante clínicamente o radiologicamente) se prefiere mastectomía simple sin disección axilar. En todos los demás es equivalente en términos de recaída local la excisión local +radioterapia o la mastectomía simple. En ninguna circunstancia esta decisión incide en la curabilidad o sobrevida.

En caso se elija excisión se deberá “marcar” el sitio con “clips” o tomar radiografías post-operatorias de la pieza quirúrgica o de la mama residual.

- Disección axilar.

La disección axilar no es necesaria casi nunca. La excepción es cuando se encuentra enfermedad invasiva en la mastectomía después de escisión.

El lugar del procedimiento diagnóstico del “ganglio centinela” en este problema está siendo activamente investigado. Las normas presentes expresan la opinión de los autores además del estado de las evidencias y se presentan en la sección quirúrgica correspondiente.

Con respecto al tratamiento postoperatorio hay dos intervenciones a discutir estas son la radioterapia y el tratamiento hormonal adyuvante o preventivo.

## RADIOTERAPIA.

- No existe evidencia clara para el uso de radioterapia sola (sin mas cirugía) en el caso de márgenes positivas y esta no se recomienda.
- En el caso de márgenes negativas radioterapia es una alternativa a la mastectomía después de la escisión. Esta no ha demostrado una mejoría de sobrevida pero sí ha disminuido la recaída local. La radioterapia en todos los casos debe ser mamaria total (hasta hoy no hay lugar para radioterapia mamaria parcial) y luego debe acompañarse con “boost” al sitio de la escisión. Esta debe utilizarse especialmente en menores de 50 años de edad ya que el riesgo de recaída es mayor. La reducción de la recaída en estas pacientes es de 50%.
- En lesiones de bajo grado, lesiones de menos de 0.5cm y especialmente pacientes de mas de 50 años la radioterapia después de la escisión simple es innecesaria.

## TAMOXIFENO.

1. El Tamoxifeno tiene dos sitios potenciales en esta situación. Una es adyuvante y otra preventiva.

- En el primer caso debe considerarse en aquellas pacientes a las cuales se les hace solamente escisión +/- radioterapia. El beneficio se confirmó en el estudio de la NSABP B-24 que demostró una reducción total de 5% en recaída de estas pacientes. Este beneficio se observa especialmente en pacientes con tumores receptor estrogénico-positivos.

Además se podrá usar el Tamoxifeno en forma preventiva como discutida previamente.

#### RESUMEN DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD NO INVASIVA:

##### Carcinoma lobulillar in-situ.

Historia y examen físico

Mamografía

Revisión de patología

Escisión

Seguimiento con examen físico bi-anual y mamografía anual.

Considerar Tamoxifeno “preventivo”. Debe darse seguimiento arriba indicado.

##### Carcinoma ductal in-situ.

Historia, examen físico

Mamografía

Revisión de patología + receptores de estrógeno y progesterona.

Dos o más cuadrantes: mastectomía (no radioterapia o disección axilar)

Post-escisión con márgenes (+): mastectomía simple=escisión+RT con boost. No disección axilar.

Márgenes (-): idem.

Bajo riesgo (< 0.5cm, bajo grado, > 50 años, unicéntrico): considerar solo escisión.

Considerar Tamoxifeno en casos de RE (+) o con intención “preventiva”.

Seguimiento igual al de carcinoma lobulillar.

#### E. TRATAMIENTO ADYUVANTE O NEO-ADYUVANTE (enfermedad invasiva).

Debido a la mejoría de curabilidad claramente comprobada el tratamiento adyuvante debe ser considerado como parte esencial del tratamiento de cáncer de mama operable con ganglios axilares comprometidos y aún con ganglios negativos de alto riesgo. Es precisamente con base a la presencia de factores predictivos que se deben tomar las decisiones sobre si administrar o no terapia adyuvante y cual. Hay discusión sobre cuales son estos factores pero los más estudiados son:

- i. Histológicos: presencia de invasión linfática, neural o vascular. Grado de lesión o del núcleo
- ii. Características clínicas (T) o patológicas (pT) del tumor primario.. Tamaño del primario.
- iii. Compromiso de ganglios axilares por tumor.
- iv. Estado sobre-expresión de receptores hormonales y de HER-2/neu.

- v. Edad
- vi. Comorbilidades
- vii. Estado menopáusico o pre-menopáusico.

El tamaño del tumor primario, la presencia de HER-2 sobre-expresado, la ausencia de receptores hormonales sobre-expresados y el grado histológico de la lesión son factores predictivos que hacen de pacientes con cáncer ganglio-negativos candidatos a terapia adyuvante.

- La actualización reciente del meta-análisis del Early Breast CÁNCER Trialists Collaborative Group confirma el beneficio de diferentes subgrupos a terapia adyuvante.
- En general se considera que pacientes con estadios I (alto riesgo), IIA, IIB y IIIA podrán beneficiarse de terapia adyuvante.
- Además hay hoy pacientes a las cuales se le ofrece tratamiento primario o neoadyuvante con el fin fundamental de convertir cirugía radical en conservadora [estadios IIA, IIB y IIIA (N1)]. En el caso de estadios como IIIA (N2), IIIB, y IIIC ese objetivo se consigue raramente y por lo tanto el uso de tratamiento preoperatorio si bien no perjudica comparado con tratamiento adyuvante, es controversial. En estos casos se usará para convertir un cáncer inoperable en uno operable. Lo anterior no siempre se logra ni tampoco se conoce cuanto contribuye esto a la curabilidad del tumor. Hasta ahora esta práctica ha confirmado que no hay desventaja desde el punto de vista de sobrevida o aún curabilidad. De hecho solo hay una publicación reciente (el protocolo de Abardeen) que insinúa una ventaja de sobrevida para aquellas pacientes que logran una respuesta completa patológica. Esto podría ser el factor predictivo de curabilidad más importante.

#### RADIOTERAPIA ADYUVANTE:

Radioterapia adyuvante se usa en cáncer de mama en

- a. todas las pacientes a las cuales se le hace cirugía conservadora
  - i. > 4 ganglios (+): debe irradiarse mama total + “boost” a sitio tumoral. El “boost” podrá hacerse con fotones, electrones o braquiterapia. Hay considerable controversia sobre si debe irradiarse sistemáticamente área supraclavicular y de la cadena mamaria interna.
  - ii. Las pacientes con tumores con 1-3 ganglios (+) o sin ganglios (+) también deben ser irradiadas.
- b. pacientes con enfermedad localmente avanzada (T3 o T4) especialmente con márgenes positivas o dudosas.
- c. En pacientes a quienes se les ha practicado una mastectomía y tienen más de cuatro ganglios axilares positivos, tienen N2 (+) o ganglios supraclaviculares (+).
  - i. En pacientes con 1-3 ganglios (+) aún existe algo de controversia con respecto a la necesidad de radioterapia adyuvante.
  - ii. La irradiación debe ser de la pared costal, y las áreas axilares. La necesidad de irradiar en forma rutinaria el área supraclavicular es también contestada por algunos. Asimismo no hay unanimidad sobre cuando irradiar el área de la cadena mamaria interna.

d. Debe administrarse con un aparato capaz de administrar megavoltaje y a dosis de 45 a 50Gys. El “boost” debe comprender de 10 a 20 Gys.

e. Existe disputa en cuanto al efecto real de la radioterapia. Todos están de acuerdo en que disminuye el riesgo de recaída loco-regional. En cuanto a mejoría de sobrevida o sobrevida libre de enfermedad progresiva.

f. La radioterapia podrá ser aplicada después de concluida la quimioterapia. No hay suficiente evidencia sobre efectos adversos del uso concomitante no tampoco se sabe si hay alguna ventaja. La única experiencia que hay con tratamiento adyuvante (QT+RT) simultáneo es cuando se usa CMF.

#### TERAPIA SISTEMICA ADYUVANTE

Según el estudio del Early Breast CÁNCER Trialists Collaborative Group todas las pacientes operadas por cáncer de mama localizado se benefician de terapia adyuvante.

- Excepción a lo anterior es: tumores ganglio-negativos, de menos de 0.5cm.
- En el caso de tumores entre 0.6 y 1cm se dará tratamiento adyuvante a tumores de alto riesgo definido por invasión angiolinfática, grado histológico alto, grado nuclear alto, HER-2 (+) o receptores de estrógeno (-)
- En pacientes de mas de 70 años de edad no hay datos suficientes. La decisión se tomará de manera individual.
- Otras histologías menos comunes (medular, coloide, tubular) deben manejarse usando los mismos criterios.

Para decidir sobre qué tratamiento dar se tomarán en cuenta los siguientes factores:

Estadio clínico

Tamaño tumoral

Estado de ganglios regionales

Estado de receptores hormonales

Invasión angiolinfática

Factores de co-morbilidad.

El estado de HER-2 en el tumor primario es importante desde el punto de vista pronóstico. Aún no hay evidencia lo suficientemente madura para usarla en la toma de decisiones en lo que tratamiento sistémico adyuvante concierne. Hay alguna evidencia temprana que cuando se co-expresan HER-2 y receptores hormonales hay resistencia a tratamiento con terapia adyuvante hormonal con tamoxifeno.

Tratamiento adyuvante hormonal (ver Fig1.):

Los tratamientos adyuvantes hormonales podrán usarse en el caso de receptores hormonales (+). Las opciones en este caso son:

Tamoxifeno por 5años en premenopáusicas o postmenopáusicas

Tamoxifeno por 5 años seguido de Letrozole por 5 años en posmenopáusicas o premenopáusicas en transición a postmenopáusia.

Anastrozole por 5 años en postmenopáusicas.

Tamoxifeno por 2 a 3 años seguido por Exemestane por 2 a 3 años en posmenopáusicas.

En todos los casos se ha demostrado eficacia en términos de aumento de curabilidad. La tendencia es incluir un inhibidor de aromatasa en pacientes posmenopáusicas (o convertidas en posmenopáusicas con cirugía o radioterapia). En general parece ser que la sobrevida global mejora entre 30 a 50% mas al incluir estos compuestos.

En pacientes receptor hormonal positivo premenopáusico se ha observado que deben usarse ambas modalidades de tratamiento (quimioterapia y hormonales).

La ablación ovárica (quirúrgica o por radiación) es equivalente como tratamiento adyuvante a la quimioterapia tipo CMF en pacientes premenopáusicas RE (+). Es conocido que los LHRH agonistas producen el mismo efecto (siendo potencialmente reversibles). En pacientes premenopáusicas que conservan función ovárica normal luego de quimioterapia adyuvante no se entiende bien el efecto “aditivo” terapéutico de la ablación ovárica (con o sin Tamoxifeno). Tampoco se sabe si la ablación ovárica en estas pacientes es equivalente a otros tipos de quimioterapia (además de CMF). Hay ensayos clínicos activos que intentan contestar estas dudas.

Tratamiento adyuvante con citotóxicos (ver Fig 1).

Todos los tumores de mas de 0.5 cm, con ganglios axilares positivos o aún los ganglio-negativos receptor hormonal negativo deben recibir quimioterapia adyuvante.

En el caso de tumores ganglio positivos, receptor hormonal positivo o aún los ganglios negativos de alto riesgo y ganglio-negativos deberán recibir quimioterapia seguido de tratamiento hormonal. No deben darse de manera concomitante ya que hay alguna evidencia de antagonismo.

TABLA 1. ESQUEMAS TERAPÉUTICOS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Ganglios (-)	Ganglios (+)
CMF c/28d x 6	
FAC/CAF c/28d x 6 (o cada 21dx6)	FAC/CAF
FEC c/21-28d x 6	FEC/CEF
AC c/21d x 4.	AC/EC
	TAC c/3 sem por 6 (+/-G-Csf)
	A c/3sx4 → CMF c/3s x 8
	E c/3sx4 → CMF c/4s x 4
	Ac c/2s x 4 → P c/2sx4 (dosis densa) + G-Csf
	A c/2sx4 → P c/2sx4 → C c/2sx4 (DD) +G-Csf

Podrán usarse Inhibidores de Aromatasa en vez de tamoxifeno para tratamiento adyuvante hormonal. En un extenso estudio publicado (ATAC) se observó una disminución significativa de recurrencias y cáncer contralateral con Anastrozole por 5 años Vs. Tamoxifeno por 5 años. Hasta hoy se recomienda su uso solo como alternativa a Tamoxifeno. Lo anterior debido a que falta tiempo de seguimiento y aún no se ha demostrado una superioridad de sobrevida. La toxicidad fue diferente ya que hubo un aumento de eventos musculoesqueléticos pero hubo menos cáncer de endometrio. Hay además un reporte más reciente en donde se demuestra superioridad de recurrencias y cáncer contralateral (HR 0.57) cuando se usó por 5 años más Letrozole comparado con placebo luego de 5 años de Tamoxifeno adyuvante. Exemestane otro inhibidor de aromastasa también ha demostrado mejoría en recurrencias luego de Tamoxifeno. En ambas circunstancias debe observarse la literatura en los siguientes meses a años para ver si los efectos se mantienen y cual es el grupo de pacientes que mas se benefician normas, Sin embargo en sus mas recientes (Junio 2004) la NCCN de Estados Unidos, recomienda el Letrozole después de Tamoxifeno adyuvante.

Cuando se use quimioterapia más hormonoterapia en tratamiento adyuvante no deben usarse ambas simultáneamente. En diferentes estudios se ha visto alguna evidencia de antagonismo clínico y farmacológico. En un estudio del grupo SWOG se confirmó que la secuencia es la forma más efectiva de usar estos dos medicamentos.

En cuanto a “quimioterapia de bajo riesgo” se podrá usar quimioterapia que no contiene antraciclinas (tipo CMF). Sin embargo está claro que antraciclinas o taxanos (solos o combinados) podrán ser más eficaces aún en estos grupos.

#### TERAPIA NEO-ADYUVANTE (PRE-OPERATORIA).

La quimioterapia primaria o neo-adyuvante, en su sentido estricto, es tratamiento que se usa antes de cirugía con el fin de convertir una lesión operable pero demasiado grande (relativo al tamaño del seno) para cirugía conservadora en una en que se puede realizar una cirugía conservadora. Hay amplia información sobre la eficacia y seguridad de esta estrategia terapéutica. Varios estudios prospectivos han demostrado que esta estrategia no compromete sobrevida y puede permite reducción del estadiaje del primario (pT) y del estado de la axila (pN).

Los de pacientes incluidos en esta estrategia son:

1. estadio IIA (T2 N0)
2. estadio IIB (T2 N1, T3 N0)
3. estadio IIIA (T3 N1)
4. CUMPLE CRITERIOS DE PRESERVACIÓN DE SENO EXCEPTO TAMAÑO.

El trabajo diagnóstico inicial debe incluir:

1. historia y examen físico
2. sesión multidisciplinaria de planeamiento.
3. hemograma/Ca/pruebas de función hepática
4. radiografía de tórax.

5. revisión de patología con biopsia de aguja gruesa (o abierta). Debe incluir análisis de HER-2/neu y receptores de estrógeno y progesterona.
6. mamografía y ultrasonido de mama.
7. centelleografía ósea si hay dolor óseo o elevación de fosfatasa alcalina.
8. ultrasonido de abdomen o TAC de abdomen si hay hepatomegalia o elevación de pruebas de función hepática. Especialmente en estadios IIA y IIB (T3 N1).
9. si la axila es clínicamente negativa podrá efectuarse procedimiento de “ganglio centinela” (si esta esta disponible).
10. podrá marcarse con “clips” pre-tratamiento para valorar respuesta clínica. Esta también podrá valorarse con ultrasonido.

Con respecto al tipo de quimioterapia, al número de ciclos preoperatorios y el tratamiento postoperatorio hay alguna controversia. Hay suficiente evidencia para lo siguiente:

- a. deberá usarse la combinación sea simultánea o secuencial de antraciclinas y taxanos ya que hay mejor respuesta patológica completa (entre 25 y 30%) y esta podrá ser un marcador de aumento de curabilidad (que aún queda por comprobar).
- b. deberá administrarse hasta máxima respuesta. Deberá darse al menos 4 ciclos de tratamiento excepto si hay enfermedad progresiva. En caso de falta de respuesta podrá procederse con la mastectomía y luego administrarse quimioterapia adyuvante alternativa.
- c. Debido a la experiencia acumulada con el medicamento en esta situación clínica deberá preferirse (hasta que la evidencia indique lo contrario) el Docetaxel al Paclitaxel.
- d. Esquemas para quimioterapia neoadyuvante:
  - i. ACx4P docetaxelx4
  - ii. CVAPX4P docetaxelx4
  - iii. Otros esquemas:
    1. FAC o FECx4-6
    2. ACP Paclitaxel. Podrá administrarse dosis densa, cada 3 semanas o paclitaxel cada semana por 12 semanas.

## F. ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA.

### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN PACIENTES “INOPERABLES”.

Pacientes con enfermedad considerada “inoperable” o localmente avanzada podrá ser tratada usando la misma estrategia que en pacientes consideradas para cirugía conservadora postoperatoria (ver arriba). El tipo de cirugía a practicar, el tiempo de la cirugía o si hacer cirugía del todo o no será vista individualmente en sesiones de planeamiento multidisciplinario que tendrán que efectuarse repetidamente a través del tratamiento de la paciente.

Hay algunas experiencias aún tempranas con hormonoterapia neoadyuvante que demuestran buenas repuestas clínicas. Se ha usado Tamoxifeno pero las mejores repuestas se han logrado con inhibidores de aromatasa. Las repuestas patológicas, sin embargo, han sido escasas. Queda por demostrar la eficacia de esta estrategia.

Los pacientes incluidos en esta estrategia serán:

1. estadio IIIA.
  - a. T0/T1/T2T3 N2 M0
2. estadio IIIB
  - a. T4 N0/N1/N2 M0
3. estadio IIIC
  - a. cualquier T N3 M0.

El trabajo diagnóstico mínimo requerido será:

1. historia y examen físico.
2. sesión de planeamiento multidisciplinaria
3. hemograma, función hepática (incluso fosfatasa alcalina) Ca.
4. revisión de patología. Debe incluir grado histológico y nuclear, invasión vascular-linfático-neural, tamaño del primario, receptores hormonales y HER-2. Además se debe incluir el reporte de la disección axilar cuando se haga el procedimiento.
5. radiografía de tórax.
6. mamografía y ultrasonido bilateral.
7. centelleografía ósea
8. US de abdomen o TAC.
9. TAC del SNC será indicado en pacientes sintomáticos.

#### G. SEGUIMIENTO POST TRATAMIENTO PRIMARIO

El seguimiento luego de terapia de enfermedad primaria debe ser:

1. historia y examen físico cada 4-6 meses por 5 años. Luego cada año.
2. hemograma/Ca/pruebas de función hepática cada visita.
3. examen pélvico cada año y biopsia de endometrio si ha sangrado si la paciente toma Tamoxifeno. No hay evidencia para recomendar US abdominal o transvaginal en estos casos. Tampoco existe evidencia para efectuar biopsias de “vigilancia” si la paciente esta asintomatica.
4. mamografía y ultrasonido anual.
5. radiografía de tórax anual por 3 años (controversial)
6. no hay evidencia que soporte el uso de US, TAC de abdomen o centelleografía ósea en pacientes asintomáticas.

## H. TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD EN RECAIDA LOCAL O METASTASICA.

La mayoría de las pacientes que se presentan con enfermedad metastásica lo hace luego de recaer de su terapia primaria. Menos frecuentemente lo harán de novo o sea sin diagnóstico previo. En esta circunstancia podrán recaer con enfermedad loco-regional o metastásica. Desde el punto de vista de pronóstico la diferencia consiste en que con enfermedad locoregional aún persiste la posibilidad de cura no así con enfermedad metastásica. En este caso el objetivo es prolongar sobrevida y mantener o mejorar calidad de vida convirtiendo la enfermedad en una crónica con la menor cantidad de síntomas posible.

### TRABAJO DIAGNOSTICO DE PACIENTE EN RECAIDA.

- Historia y examen físico
- Revisión de patología incluidos marcadores. Repetir marcadores si hay dudas.
- Biopsia de material resecado con marcadores.
- Centelleografía ósea+radiografías de sitios sospechosos o dolorosos
- Radiografía de tórax (+TAC en caso sospechoso)
- US o TAC de abdomen
- TAC de SNC en caso necesario.

### 1. MANEJO DE PACIENTES CON RECAIDA LOCOREGIONAL.

a. Pacientes con recaída loco-regional luego de cirugía conservadora.

- i. Mastectomía.
- ii. Terapia “adyuvante” sistémica posterior dependiendo de estado de los receptores hormonales.

b. Pacientes con recaída loco-regional luego de mastectomía.

- i. Resección local
- ii. Radioterapia (si es posible)
- iii. Requiere terapia “adyuvante sistémica” dependiendo del estado de los receptores hormonales (ver tratamiento adyuvante).

### 2. TRATAMIENTO DE DE ENFERMEDAD METASTASICA.

a. Enfermedad metastásica RE/RP (+). Enfermas postmenopáusicas.

i. Tamoxifeno < 1 año y enfermedad de “bajo riesgo” (hueso, tejidos blandos) o visceral asintomática:

1. INHIBIDORES DE AROMATASA. Podrá considerarse además Fulvestrant (antiestrogénico\_puro).

ii. Tamoxifeno > 1 año o nunca con mismas características: tamoxifeno u otro antiestrógeno.

b. Enfermedad metastásica RE/RP (+) premenopáusicas.

i. Tamoxifeno > 1 año o nunca: tamoxifeno solo o con LHRH agonistas.

c. Enfermedad metastásica alto riesgo sintomática ER/PR (-)

i. HER-2 sobre-expresado: Trastuzumab + quimioterapia (ver tabla #5).

ii. HER-2 no sobre-expresado: tres líneas de quimioterapia si hay buen estado funcional luego considerar suspender si hay enfermedad estable, asintomática o estado funcional 3 o peor.

1. En caso de enfermedad sintomática de alto riesgo se podrá considerar quimioterapia combinada (ver tablas 2 y 3)
2. En caso de enfermedad estable y asintomática podrá usarse agente único (ver tabla 4) o dar tratamiento hasta estabilidad y esperar enfermedad progresiva o sintomática.

d. Enfermedad metastásica “regional”

- i. SNC: radioterapia externa. Podrá hacerse resección quirúrgica si la paciente tiene buen estado funcional y la enfermedad fuera del SNC está controlada
- ii. Pleura: pleurodesis
- iii. Carcinomatosis meníngea: quimioterapia intratecal.
- iv. Metástasis óseas a sitios de alto riesgo de fractura o con fractura patológica: fijación quirúrgica +/- radioterapia.
- v. Compresión medular: radioterapia.
- vi. Metástasis óseas sintomáticas: radioterapia.
- vii. Obstrucción de vías biliares: colocación de “stent”.

## CÁNCER DE ESÓFAGO

### I.- GENERALIDADES.

El cáncer del esófago es una neoplasia que fundamentalmente afecta a la población adulta mayor. Las zonas de mayor incidencia del carcinoma esofagico son Irán, China Central, Sur Africa y el sur del Brazil. Predomina fundamentalmente la histología de carcinoma escamoso cuya incidencia en países occidentales no supera 5 por cada 100,000 habitantes. Sin embargo, recientemente el adenocarcinoma de esófago –junto al de la unión gastroesofágica- ha aumentado en incidencia: En EEUU y Europa, a mediados de los 90, se estimaba una incidencia de 1 a 4 casos por 100,000 habitantes. Antes, el adenocarcinoma del esófago tenía una incidencia de 10%; ahora se estima que en occidente la incidencia es del 40%. En Costa Rica se reportan tasas de incidencia que van de 1.9/100,000 en hombres y 0.3/100,000 en mujeres. La mayoría de los casos se presenta como enfermedad avanzada y por lo tanto incurable.

**Los Factores de riesgo para el carcinoma epidermoide son:** i) Tabaco y Alcohol. ii) Factores nutricionales: Alimentos con alto contenido de nitrosaminas. iii) Bebidas calientes. iv) Virus del Papiloma Humano.

**Los factores de riesgo para el adenocarcinoma esofágico son:** i) Esófago de Barret. ii) Reflujo gastroesofágico crónico. iii) Tabaquismo. iv) Obesidad. v) Abuso de alcohol. vi) Infección por H. pylori.

Las localizaciones preferidas del carcinoma de células escamosas del esófago son los tercios medio e inferior del esófago. Solo un 10% a 15% se localiza en el tercio superior.

La localización preferida del adenocarcinoma del esófago es en los segmentos de la mucosa recubiertos con metaplasma columnar (Esófago de Barrett), pero se desarrolla fundamentalmente en el margen proximal.

### III.- Sintomatología.

El carcinoma del esófago es asociado con disfagia persistente y progresiva. Dolor, pérdida de peso, disfonía y tos crónica son manifestaciones ominosas que remiten a compromiso de estructuras regionales, compromiso del nervio laríngeo recurrente y formación de fístulas traqueo-esofágicas.

### IV.- TRABAJO DIAGNÓSTICO.

El trabajo diagnóstico incluye los siguientes estudios:

a) Esofagograma. b) Esofagoscopia y biosia c) Ultrasonido endoscópico. d) radiografía de tórax. C) TAC de torax. D) Laboratorio general. E) En los países donde está disponible la Tomografía con Emisión de Positrones es un estudio muy útil para el diagnóstico de metástasis

La evaluación del riesgo quirúrgico incluye: a) Electrocardiograma. B) Pruebas de función pulmonar. C) Laboratorio general. D) Evaluación del estado nutricional. E) Broncoscopio.

**No se recomienda colocación de PEG.**

## V.- ESTADIFICACIÓN

La clasificación por estadio clínicos en cáncer de esófago descrita en estas normas corresponde a la descrita por el American Joint Comité on CÁNCER (AJCC).

### V.I.- ESTADIFICACIÓN CLÍNICA

Depende de la localización del tumor primario y se realiza mediante estudios previos al tratamiento. Estos estudios incluyen los mencionados en la parte correspondiente a trabajo diagnóstico.

### V.II.- ESTADIFICACION PATOLOGICA

La estadificación quirúrgica depende de la exploración quirúrgica del esófago y sus estaciones ganglionares. El compromiso de las estructuras regionales depende de la localización del tumor. Esta extensión y el compromiso de metástasis a distancia pueden registrarse en el expediente quirúrgico.

### **V.III.- DEFINICIÓN T.N.M.**

#### **TUMOR PRIMARIO**

TX: El tumor primario no puede ser evaluado.

T0: No evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ.

T1: Tumor invade la lámina propia o submucosa.

T2: Tumor invade la muscular propia.

T3: Tumor invade la adventicia.

T4: Tumor invade las estructuras adyacentes.

#### **GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES**

NX: No se pueden evaluar los ganglios regionales.

N0: No hay ganglios regionales comprometidos por la metástasis.

N1: Ganglios regionales comprometidos por la metástasis.

#### **METÁSTASIS A DISTANCIA**

MX: No pueden evaluarse las metástasis a distancia.

M0: No hay metástasis a distancia.

M1: Hay metástasis a distancia

#### **TUMORES DEL ESÓFAGO TORÁCICO INFERIOR**

M1a: Metástasis en los ganglios linfáticos celíacos.

M1b: Otras metástasis a distancia.

#### **TUMORES DEL ESÓFAGO MEDIO-TORÁCICO**

M1a: No aplicable.

M1b: Ganglios linfáticos no regionales y/o otras metástasis a distancia.

#### **TUMORES DEL ESÓFAGO TORÁCICO SUPERIOR**

M1a: Metástasis en ganglios cervicales.

M1b: Otras metástasis a distancia.

## ESTADIOS CLINICOS

Estadio 0: Tis-N0-M0

Estadio I: T1-N0-M0

Estadio IIA: T2-N0-M0

T3-N0-M0

Estadio IIB: T1-N1-M0

T2-N1-M0

Estadio III: T3-N1-M0

T4-Cualquier N-M0

Estadio IV: Cualquier T-Cualquier N- M1

Estadio IVA: Cualquier T-Cualquier N- M1a

Estadio IVB: Cualquier T-Cualquier N- M1b

### Los ganglios linfáticos regionales son:

- a. Para el esófago cervical: Escalenos, yugulares internos, cervicales superiores e inferiores, periesofágicos, supraclaviculares.
- b. Para el esófago intratorácico: Periesofágicos superiores: superiores, medios e inferiores; subcarinales; periesofágicos inferiores.
- c. Unión gastroesofágica: Esófágicos inferiores; diafragmáticos; pericardiales; gástrica izquierda; celíacos.

## VI.- CÁNCER DE ESÓFAGO RESECABLE Y OPERABLE. (T1-T3, N0-N1,NX)

En la aproximación terapéutica a este tipo de enfermedad, la cirugía y la quimioraditerapia definitiva (Categoría 2 A) son tratamientos equivalentes, con alguna ventaja de supervivencia y de disminución de la recurrencia local para el tratamiento de quimioradioterapia. La quimioradioterapia preoperatorio no muestra aún resultados que la favorezcan.

La quimioradioterapia definitiva con dosis de 50 a 50.4 Gy concomitantes con quimioterapia a base de Cisplatino y 5FU (cuatro ciclos cada 28 días) ha sido comparada con radioterapia sola en pacientes con carcinoma escamoso. Hay ventaja de supervivencia media (14 vs 9 meses) y en supervivencia a 5 años (27% vs 0%). Las recurrencias locales también fueron menores en el grupo de terapia combinada (47% vs 65%). Hay otros estudios como el INT 0123 que han utilizado dosis modificadas de radiación con los mismos esquemas de quimioterapia con ventajas no significativas en supervivencia media, supervivencia global y recurrencia local.

En la actualidad se ensaya con el uso de nuevos medicamentos tales como paclitaxel, docetaxel e irinotecan con el fin de incorporarlos a los esquemas combinados.

Posteriormente a la quimioradioterapia, se debe hacer en el período de un mes una re-evaluación del estado del tumor: a) Gastroscofia del tracto gastrointestinal superior. B) TAC.

Se valoran los tipos de respuesta y de acuerdo a la localización se decide terapia adyuvante. (Ver cuadro No.1)

### **SITUACIONES ESPECIALES**

1.- Los tumores T2 – N0, adenocarcinomas del esófago distal o de la unión GE pueden observarse o someterse a quimio-radiación en caso de pacientes con factores de riesgo de recurrencia: Histología pobremente diferenciada, invasión linfo-vascular o invasión nerviosa.

2.- Todos los tumores del esófago superior se tratan con quimioradioterapia.

### **VII.- ENFERMEDAD AVANZADA O RECURRENTE**

La quimioterapia de combinación presenta mayores tasas de respuesta y de supervivencia que la quimioterapia con agente único. En el ámbito de la enfermedad localmente avanzada ya se ha dicho que la terapia combinada (quimioradioterapia) es la recomendación de tratamiento.

En enfermedad avanzada los medicamentos más activos han sido probados con los carcinomas epidermoides. Dentro de ellos el cisplatino es el más activo, con tasas de respuesta como agente único, que oscilan entre 20% o más. Otros agentes son el 5FU, mitomicina C, metrotexate, doxorubicina y vindesina. Agentes nuevos incluyen al paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, oxaliplatino, irinotecan.

La terapia de combinación que se recomienda como estándar de tratamiento es Cisplatino + 5FU:

CISPLATINO: 100 MGRS/MT2 DIA 1.

5 FU1000 MGRS /M2 INFUSIÓN CONTÍNUA DE 24 HRS D1-4

El esquema se repite cada 3 a 4 semanas.

Se reportan tasas de respuesta que oscilan entre 20% a 30%.

Nuevos agentes como el paclitaxel han sido incorporados al estándar de tratamiento. La combinación de paclitaxel a 175 mgrs/m<sup>2</sup> (infusión de tres horas, Cisplatino 20 mgrs/mt<sup>2</sup> X 5 días y 5FU 1000 mgrs /mt<sup>2</sup> en infusión de 120 hrs produjo tasas de respuesta de 56% en pacientes con carcinoma escamoso y 46% en adenocarcinomas. Hubo más tasa de respuesta completa en pacientes con carcinoma epidermoide. Se presentó, sin embargo, un 48% de pacientes internados por toxicidad.

Otros estudios con paclitaxel han considerado infusiones de tres horas y aplicaciones semanales. El primer esquema utiliza taxol a una dosis máxima de 180 mgrs/mt<sup>2</sup> y cisplatino a 60 mgrs/mt<sup>2</sup> administrados cada 2 semanas. Se reportaron tasas de respuesta de 52%. El segundo esquema utiliza taxol semanal a una dosis de 70 mgrs/mt<sup>2</sup> con escalamiento de la dosis hasta 100 mgrs/mt<sup>2</sup> combinado con cisplatino a dosis de 70mrs/mt<sup>2</sup> semanal. Se reportan respuestas de 52 %.

Otros esquemas basados en platino en primera línea incluyen:

### **Cisplatino + Paclitaxel**

Paclitaxel 175 mgrs/mt<sup>2</sup> IV. Día No. 1.

Cisplatino 75 mgrs/mt<sup>2</sup> IV día No. 2. A repetirse cada 21 a 28 días.

### **Carboplatino + Paclitaxel**

Carboplatino: AUC de 5 IV

Paclitaxel 150 mgrs/mt<sup>2</sup> IV a repetirse cada 21 a 28 días.

### **Irinotecán+Cisplatino**

Irinotecán 65 mg/m<sup>2</sup> cada semana por 4 semanas

Cisplatino 30mg/m<sup>2</sup> por semana por 4 semanas

Ciclos de 4 semanas seguidas de 2 semanas de descanso.

Otros esquemas de segunda línea incluyen:

Metrotexate semanal: 40 mgrs/mt<sup>2</sup>.

Bleomicina: 15 U/mt<sup>2</sup> IV dos veces por semana.

Vinorelbine: 25 mgrs/mt<sup>2</sup> IV semanal

Mitomicina C: 20 mgrs/mt<sup>2</sup> IV cada 4 a 6 semanas,

Tratamientos de soporte que pueden considerarse incluyen: Colocación de stent; terapia laser, terapia fotodinámica, radioterapia externa o braquiterapia. La nutrición enteral por PEG en casos de obstrucción y la dilatación esofágica. La radioterapia puede utilizarse con fines hemostáticos, en casos de sangrado.

## **CÁNCER GÁSTRICO**

### **I.- GENERALIDADES.**

Los tumores gástricos y de la unión cardio-esofágica constituyen un importante problema de salud en los países no desarrollados en los que su incidencia y mortalidad es alta. Tal es el caso de Costa Rica que también se encuentra entre los primeros lugares de incidencia y mortalidad mundial por esta neoplasia.

La incidencia y la mortalidad por tumores gástricos y de la unión gastro-esofágica ha ido disminuyendo de acuerdo a los datos brindados por el Registro Nacional de Tumores (R.N.T.). Como puede apreciarse en la Figura No. 1, la incidencia de cáncer gástrico en hombres para el año 1980-1981 era de 49 / 100,000 habitantes y para el año 98-99 era de 36, 7 / 100,000 habitantes. En mujeres, para los mismos años, se reportó una incidencia comparada de 24,8 / 100,000 habitantes vs 18,42 / 100,000 habitantes. La misma tendencia se presenta con las tasas de mortalidad.

Las zonas de mayor incidencia corresponden a las provincias que comparten la meseta central. La Figura No. 2 demuestra las tasas de incidencia de acuerdo a su distribución geográfica.

Comparativamente, el cáncer gástrico es la segunda causa de incidencia y mortalidad de neoplasias en mujeres luego de los tumores de mama. En hombres es la segunda causa de incidencia luego de los tumores de próstata y es la primera causa de mortalidad.

## II.- ESTADIFICACIÓN

En la actualidad existen dos sistemas de estadificación para los tumores gástricos:

i) La primera que corresponde a la clasificación de la AJCC basada en la nomenclatura T.N.M. y que es reproducida en estas normas de acuerdo a la sexta edición. Esta clasificación se fundamenta en bases de datos sobre cáncer gástrico que demuestran que el pronóstico de los pacientes con ganglios positivos depende del número de ganglios comprometidos.

### CUADRO NO. 2: CLASIFICACIÓN DE TUMORES GÁSTRICOS CORRESPONDIENTE A LA SEXTA EDICIÓN DE LA AJCC.

#### DEFINICIÓN DE T.N.M.

#### TUMOR PRIMARIO

TX: No puede evaluarse el tumor primario.

T0: No evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ: Tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia.

T1: El tumor invade la lámina propia o submucosa.

T2: Tumor invade la muscular propia o subserosa.

T2a: Tumor invade la muscular propia.

T2b: Tumor invade la subserosa.

T3: Tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invasión de las estructuras adyacentes.

T4: Tumor invade las estructuras adyacentes.

#### GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES:

Nx: Los ganglios regionales no pueden evaluarse.

N0: No hay ganglios regionales comprometidos.

N1 Metástasis en 1 hasta 6 ganglios regionales.

N2 Metástasis en 7 hasta 15 gángrlios regionales.

N3 Metástasis en más de 15 ganglios regionales.

Nota: Los ganglios linfáticos regionales son:

- a. Para la curvatura mayor: Curvatura mayor, los del omento mayor, gastroduodenales, gastroepiploicos, pilóricos y pancreatoduodenales.
- b. Para el área pancreática y esplénica: Pancreaticolienales, peripancreáticos, esplénicos.
- c. Curvatura menor del estómago: Curvatura menor, los del omento menor, gástricos izquierdos, cardioesofágicos, hepáticos comunes, celíacos, hepatoduodenales.
- d. Grupos ganglinares a distancia: Retropancreáticos, para- aórticos, portal, retroperitoneal, mesentéricos.

### **METÁSTASIS A DISTANCIA**

MX No pueden evaluarse metástasis a distancia.

M0 No hay metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

Nota: Los sitios más frecuentes de metástasis son el hígado, superficie peritoneal, ganglios linfáticos no regionales.

### ESTADIOS CLINICOS:

ESTADIO 0: Tis		N0	M0	
ESTADIO IA: T1		N0	M0	
ESTADIO IB: T1		N1	M0	
	T2a/b	N0	M0	
ESTADIO II: T1		N2	M0	
	T2a/b		N1	M0
	T3		N0	M0
ESTADIO IIIA:	T2a/b		N2	M0
	T3		N1	M0
	T4		NO	M0
ESTADIO IIIB:	T3		N2	M0
ESTADIO IV:T4		N1-3	M0	
	T1-3		N3	MO
	C.T		C.N	M1

ii) La segunda clasificación corresponde a la decimotercera edición de la Japanese CÁNCER gastric Association (JCGA) que se fundamenta en estudios anatómicos del drenaje linfático del estómago y clasifica a estos de acuerdo a estaciones que se corresponden con la localización del tumor. Ganglios más allá de N3 se consideran metastáticos. Para más detalles se adjunta a este documento la clasificación japonesa en su totalidad de acuerdo a la decimotercera edición de la J.C.G.A.

### III.- TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA (T2-T3-T4 Ó CUALQUIER T CON N (+))

#### 1) ENFERMEDAD POTENCIALMENTE RESECABLE EN PACIENTE MÉDICAMENTE APTO O NO APTO PARA CIRUGÍA

Después de los estudios de estadificación y la evaluación multidisciplinaria es recomendado realizar una laparoscopia diagnóstica (categoría 2B de las Normas de la NCCN). Esto debido a que antes del tratamiento definitivo la laparoscopia nos ayuda a clasificar aquellos pacientes que tienen a) enfermedad resecable y que serían candidatos a cirugía radical, b) aquellos que tienen enfermedad irresecable y que serían candidatos a quimiorradiación o quimioterapia y c) aquellos con enfermedad metastásica diagnosticada por laparoscopia y que saldrían del intento curativo. También la laparoscopia se recomienda en aquellos pacientes médicamente no aptos y en quienes es importante diferenciar entre enfermedad irresecable y enfermedad metastásica: De esta forma los primeros derivarían a protocolos de quimiorradiación y los segundos a tratamiento paliativo (quimioterapia o terapia de soporte).

#### 1. Paciente candidato quirúrgico y enfermedad resecable (por valoración laparoscópica o por laparotomía)

R0 ?T1 N0.? no tratamiento adyuvante.

R0/R1 ? T2/T3/T4 o N0 quimiorradioterapia (ver adelante)

R2/R3 Ë considerar quimiorradioterapia vs. Observación o protocolo de investigación

M1Ë quimioterapia de enfermedad avanzada.

#### 2. Paciente no candidato quirúrgico (por causas médicas)

M0 en laparoscopia Ë quimio-radioterapia, quimioterapia o terapia de soporte

M1 Ë quimioterapia o terapia de soporte.

#### 1.1.- QUIMIORADIACIÓN O QUIMIOTERAPIA PARA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA IRRESECABLE.

Para los pacientes con este tipo de enfermedad existen las siguientes recomendaciones de tratamiento:

**1.1.1.- QUIMIORADIOTERAPIA (Categoría 1):** Después de los estudios de Moertel de la Clínica Mayo, se ha establecido que el uso de radioterapia sola muestra pocos beneficios en este tipo de enfermedad. Estos estudios han demostrado que el uso de radioterapia externa a dosis de 35 a 40 Gy asociada a 5FU y leucovorina mejoran la supervivencia en 6 meses en este tipo de pacientes comparado con radioterapia sola. Existen otros estudios que han demostrado beneficio a largo plazo con el uso de quimioterapia de combinación con radioterapia concomitante versus quimioterapia combinada sola. El estudio del Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSIG) que utilizó Metil CCNU y 5FU con radioterapia vs quimioterapia sola, sugirió que a largo plazo, un grupo de pacientes sometidos a tratamiento combinado logran curarse (como lo demuestra el plateau de

las curvas de supervivencia) en relación a los pacientes que solo recibieron quimioterapia de combinación sin radioterapia. El esquema de quimio-radiación es igual al descrito en el protocolo de quimio-radiación adyuvante. Con la incorporación de nuevos fármacos radiosensibilizantes se espera una mejor tasa de control local.

**1.1.2.- QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE:** La quimioterapia neoadyuvante es otra opción terapéutica en pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable. El problema estriba en establecer: a) Un adecuado estudio de estadificación para obtener una enfermedad medible. b) Un adecuado estudio de revaloración post-tratamiento para evidenciar el porcentaje de respuesta. En este sentido Kelsen y col. estudiaron el uso de ultrasonido endoscópico y su correlación con TAC para la valoración del T y el N pre y post operatorios. Se corren estudios fase III para la utilización de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para lograr una adecuada estadificación preoperatorio.

Existen estudios fase II y fase III que han utilizado pequeños grupos de pacientes y esquemas de quimioterapia de combinación que incluyen platino, adriamicina y 5FU entre otros. Algunos han incluido quimioterapia intraperitoneal luego de quimioterapia sistémica y cirugía. Se reportan tasas de operabilidad que van del 50% a 100% y sobrevividas medias entre los 16 y los 33 meses con sobrevividas a dos años desde los 26 a los 56 meses.

Recientemente Allum y Cunningham, describen los resultados del estudio inglés de quimioterapia perioperatoria (MAGIC TRIAL) que incluyó a pacientes con cáncer gástrico operable, logrando reclutar 502 pacientes. El estudio consistió en dos brazos de tratamiento: El primer grupo recibió tres ciclos de E.C.F preoperatorios, luego cirugía y luego tres ciclos de ECF adyuvantes. El brazo de control recibió como tratamiento cirugía sola. Los resultados demostraron que: a) La quimioterapia perioperatoria reduce el T pero no el N. b) Que la quimioterapia perioperatoria incrementa la tasa de cirugía curativa: 79% vs 68%. C) Que el período libre de recaída fue más largo en el brazo de ECF D) Sobrevivida media de 24 meses vs 19 meses a favor del brazo con E.C.F.

En resumen, la quimioterapia neoadyuvante está demostrando, con los nuevos estudios y quizás con la incorporación de medicamentos más activos (Oxaliplatino, irinotecan, xeloda, gemzar) altas tasas de operabilidad, con ventajas de supervivencia y de período libre de enfermedad. Es importante lograr una adecuada estadificación pre-operatoria y revaloración postoperatoria para obtener enfermedad medible y una tasa de respuesta objetiva.

### **1.1.3.- QUIMIORADIOTERAPIA ADYUVANTE DESPUES DE CIRUGÍA INSUFICIENTE**

Dado que en la actualidad la superioridad entre los métodos de disección ganglionar (D2 vs D3) no ha sido demostrada (Ver los resultados del estudio JCOG9501 presentados por el Dr Sasako en el simposio de Gastrointestinal en ASCO 2003) y dado que el beneficio de supervivencia de la quimioradioterapia luego de D2 es aún una pregunta abierta, se indica quimioradiación en aquellos pacientes cuya cirugía es menor de D2 o en aquellos pacientes IIIA y IIIB con curabilidad B luego de cirugía radical con intento curativo.

El estudio INT-0116 fue el estudio pivote para la aplicación de esta modalidad terapéutica. Los criterios de inclusión para esta modalidad son los siguientes:

- 1.- Adenocarcinoma de estómago o de la unión gastroesofágica histológicamente comprobado.
  - 2.- Estudios paraclínicos de estadificación: Hemograma, Glicemia. Electrolitos, pruebas de función renal, pruebas de función hepáticas completas, radiografía de torax, serie gastroduodenal, TAC y US de abdomen. Se puede considerar laparoscopia en aquellos centros donde el procedimiento esté disponibles con el fin de discriminar enfermedad localmente avanzada vs enfermedad metastásica.
- Todos los estudios deben ser solicitados como pre-operatorios. El TAC de abdomen y la serie gastroduodenal se deben hacer preoperatoriamente. El TAC postoperatorio es útil pero no indispensable para la planificación del tratamiento.
- 3.- Resección completa de la neoplasia con intento curativo con Disección menor a D2 ó en EC IIIA IIIB curabilidad B en cirugía con intento radical de acuerdo a la definición japonesa.
  - 4.- Estadio clínico clasificado de acuerdo a los criterios de la American Joint Comisión on CÁNCER (AJCC), definido como IB hasta IV M0 (T2 o mayo o N (+))
  - 5.- Estado funcional de 2 o menor (Escala del E.C.O.G.)
  - 6.- Adecuada función de órganos mayores, indicado por una creatinina sérica no mayor de 25% del límite superior normal, un hemograma dentro de límites normales, una concentración de bilirrubina no mayor del 50% del límite superior normal, transaminasas séricas no más de cinco veces el límite normal y una fosfatasa alcalina no más de cinco veces el límite superior normal.
  - 7.- Ingesta calórica adecuada, según valoración por grupo de soporte nutricional.
  - 8.- Reporte escrito definitivo de patología.
  - 9.- Se iniciará tratamiento adyuvante desde 3 hasta 6 semanas posterior a cirugía. No se incluirá ningún paciente con más de seis semanas posterior a cirugía.

El plan de tratamiento es el siguiente:

Después de la cirugía los pacientes recibirán tratamiento postoperatorio combinado de fluorouracilo más leucovorín y radiación loco-regional.

La quimioterapia consistirá en 5FU 425 mgrs/mt<sup>2</sup> día y leucovorina 20 mgrs/mt<sup>2</sup> día los días 1 a 5 en bolos. La quimioradioterapia consistirá en 4500 cGy de radiación a 180 sGy por día, cinco días por semana por cinco semanas, con fluoruracilo 400 mgrs/mt<sup>2</sup>/día y leucovorían a 20 mgrs/mt<sup>2</sup>/día en los primeros cuatro y los últimos tres días de la radioterapia.

Posteriormente a un mes de haber aplicado la radioterapia, deben aplicarse dos ciclos de cinco días de 5FU 425 mgrs/mt2/día mas leucovorina a 20 mgrs/mt2 día con un mes de separación.

Los 4500 cGy de radiación deben darse en 25 fracciones, con energía de 10Mv. Cinco días por semana, al lecho tumoral, a los ganglios regionales y 2 cm más de los márgenes de resección proximal y distal. El lecho tumoral se define por TAC pre-operatorio, serie gastroduodenal y por clips quirúrgicos. Deben utilizarse las definiciones de la Sociedad Japonesa de Investigación para Cáncer Gástrico para la delimitación de las áreas de los ganglios linfáticos regionales.

Una de las críticas más importantes a este esquema de tratamiento es el tipo de quimioterapia usada: Se conoce que los esquemas basados en platino son los más activos para esta enfermedad.

#### 1.1.4.- QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

La quimioterapia adyuvante ha sido ensayada en varios países occidentales con resultados de supervivencia marginales (Ver cuadro No.2). En la actualidad la quimioterapia adyuvante se considera de naturaleza experimental.

#### IV.- TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

El cáncer gástrico avanzado es una enfermedad incurable. Existen varios estudios, sin embargo, que demuestran que la quimioterapia proporciona un efecto paliativo en los pacientes sintomáticos. En otros estudios se ha demostrado que la quimioterapia proporciona mejor calidad de vida en comparación con los mejores cuidados de soporte.

CUADRO N° 3: QUIMIOTERAPIA VS MEJORES CUIDADOS DE SOPORTE (MCS)

REGIMEN	NO.PTES.	S.MEDIA (M)	1 Año	2 Años
FAMTX	30	10	40	6
MCS	10	3	10	0
FEMTX	17	12	-	-
MCS	19	3	-	-
EtopLF	10	10	-	-
MCS	8	4	-	-
ELF	52	10.2	34.6	9.6
MCS	51	5	7.8	0

Tomado de Principles and Practice of Cáncer. 6th Edc. De Vitta.Hellman.Rosenberg.

La quimioterapia de combinación tiene mejores resultados que la quimioterapia con agente único. En la actualidad no existe un estándar de tratamiento, sin embargo la combinación de los esquemas que combinan platino y 5 FU parecen tener superioridad sobre los esquemas de segunda generación como el FAMTX.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO ECF:

EPIRRUBICINA:	50 MGRS/MT2 IV DIÁ 1
CISPLATINO.	60 MGRS/MT2 IV DIA 1
5FU	200 MGRS/MT2 IV IC POR 21 DIAS.

Se repite cada 21 días.

La comparación entre ECF y el esquema de segunda generación FAMTX se aprecia en el siguiente cuadro:

CUADRO N° 4: ECF VS FAMTX.

ECF	FAMTX
(N=111)	(FAMTX=108)

CR+PR	50 (45%)	23 (21%)	P=.0002
CR 7	-6%	2 (2%)	
PR 43	-39%	21 (19)	
SD 23	-27%	23 (21%)	

Webb. Et al. JCO 15:261,1997

Sin embargo, en la actualidad se están incorporando nuevos fármacos dentro de los cuales cabe destacar los siguientes: Oxaliplatino, Irinotecan, taxanos, etoposido oral y S-1.

TAXOTERE:

El estudio V325 presentado en ASCO 2003 y que incorpora docetaxel a cispaltino y 5 FU es un ejemplo de estos desarrollos (ver cuadro No4).

Este estudio fase III demostró que DCF (Docetaxel, Cisplatino, 5FU) presentó unas tasa de respuesta objetiva de 38.7% vs 23.2 para ECF (Epirubicina, Cisplatino, 5FU) con una p de 0.012. El tiempo libre de progresión favoreció a DCF con 5.2 meses vs 3.7 meses. La supervivencia media fue de 10.2 meses vs 8.5 meses y la probabilidad de supervivencia a un año fue de 44.1 % vs 31.6%.

**IRINOTECAN:**

Existen estudios fase II con **Irinotecan** en cáncer gástrico avanzado. Se citan algunos de ellos:

Irinotecan bisemanal combinado con Mitomicina C en pacientes con resistencia a fluoropirimidinas: Hamaguchi y col.: Los criterios de selección fueron: ACG demostrado histológicamente; progresión de enfermedad con 5FU dentro de los 6 meses de terminado este esquema; edad menor a 75 años; estado funcional 0 a 2 en ECOG; enfermedad medible; adecuada función orgánica; consentimiento informado. Los cursos de tratamiento fueron diseñados así:

**ESQUEMA DEL ESTUDIO:**

***Mitomicina C: 5 mgrs/mt<sup>2</sup> en bolo día 1.***

***Irinotecan: 150 mgrs/mt<sup>2</sup> en 90 minutos.***

***Los ciclos se dan cada 2 semanas.***

Este estudio contó con un número de 45 pacientes obteniéndose una respuesta de 27%. No se cuentan con datos de sobrevivencia. Sin embargo estas respuestas son similares a los esquemas de primera línea.

Irinotecan ha sido probado en primera línea en combinación con oxaliplatino y 5FU con respuestas de 75% y sobrevivencias medias de 1 año. También Irinotecan combinado con CDDP ha sido utilizado Each course of chemotherapy consisted of 5 mg/m<sup>2</sup> of MMC by bolus injection and 150 mg/m<sup>2</sup> of CPT-11 by 90-minute infusion. Courses were repeated every 2 weeks. The total También Irinotecan combinado con CDDP ha sido probado en 3<sup>a</sup>. Línea con respuestas de 25 %.

**OXALIPLATINO Y CAPECITABINE**

Existen una gran cantidad de estudios fase II que utilizan capecitabina y oxaliplatino con la racionalidad de valorar su equivalencia en relación a 5FU infusional y CDDP respectivamente.

El estudio REAL-2 es un estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico que evalúa el papel de xeloda y eloxatín en pacientes no tratados con carcinoma esófago gástrico. Hasta el 2002 contaba con 300 pacientes enrolados de una meta de 600 pacientes. Los objetivos son valorar la sobrevivencia y el período libre de enfermedad.

Los pacientes fueron aleatorizados para cumplir alguno de los cuatro regímenes:

a) E.C.F. b) E.E.X.: Epirubicina, eloxatón y xeloda. c) ECX o d) E.E.F.

Las dosis son las siguientes: epirubicina 50mg/m<sup>2</sup> i.v., cada 3 semanas; cisplatino 50mg/m<sup>2</sup> i.v., cada tres semanas; Eloxatin 130mg/m<sup>2</sup> i.v., cada tres semanas; 5-FU 200mg/m<sup>2</sup> i.v., diario; o Xeloda 500mg/m<sup>2</sup> dos veces por días continuamente.

Un análisis provisional ha mostrado que los siguientes resultados:

CUADRON°6:ANÁLISIS INTERINO: 54% DE RESPUESTA CON LAS COMBINACIONES CON XELODA Y 48% DE RESPUESTA DE LAS COMBINACIONES CON OXALIPLATINO.

5-FU VS XELODA CCCP VS ELOXATIN				
ECF/EEF	ECF/EEX	ECF/ECX	EEF/EEX	
(n=38)	(N=40)	(N=35)	(N=43)	
TASA DE RESPUESTA (%) 28 54 34 48				
ENFERMEDAD ESTABLE 39 33 46 28				

Tebbutt N. et al. Proc. Am Soc. Clin. Onco. 2002; 21: 131<sup>a</sup> (abs.523)

La ventaja de estas nuevas combinaciones están en:

Xeloda sus tiye a 5FU en infusión continua evitando la colocación de catéteres o la hospitalización del paciente.

Eloxatin parece ser superior a CDDP en este tipo de enfermedad.

## **CUADRO N°7: ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA MODERNA DE CÁNCER GÁSTRICO**

### **1. DCF**

- i. Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> día 1
- ii. Cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> en 1 hora día 1
- iii. 5Fu 750mg/m<sup>2</sup>/d infusión continua días 1-5.
- iv. Repetir cada 21 días

### **2. CF**

- i. Cisplatino 100mg/m<sup>2</sup> día 1
- ii. 5Fu 1gm/m<sup>2</sup>/d infusión continua d1-5.
- iii. Repetir cada 28 días

### **3. ECF (VER ARRIBA)**

- i. Epirubicina 50mg/2 día 1
- ii. Cisplatino 60mg/m<sup>2</sup> día 1
- iii. 5Fu 200mg/m<sup>2</sup>/d infusión continua prolongada por

21 sem

Repetir cada 21días.

**4. DOCETAXEL+CISPLATINO**

- i. Docetaxel 85mg/m<sup>2</sup> día 1
- ii. Cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> día 1
- iii. Repetir cada 21 días.

**CÁNCER DE COLON Y RECTO**

## Introducción

Cáncer de colon es una enfermedad de importancia creciente en nuestro país. En los países desarrollados es una de las causas de morbi-mortalidad mas importantes. En Estados Unidos es el tercer tumor maligno mas frecuentemente diagnosticado. Su mortalidad ha disminuido en esos países durante los últimos 30 años. Esto se debe especialmente a diagnóstico mas temprano. Recientemente, sin embargo, ha habido una mejoría en el pronóstico de enfermedad de estadios intermedios y también en estadios avanzados debido a una serie de medicamentos y técnicas nuevos que se han introducido en tratamiento de esta enfermedad.

En Costa Rica es el quinto cáncer mas frecuente en mujeres (incidencia 7.4/100000) y también en hombres (6.5/2000). La mortalidad en mujeres costarricenses, contrario a los países desarrollados, ha aumentado (3.3/100000 en 1985 y 5.6/100000 en 2000). En hombres costarricenses la mortalidad se ha mantenido estable.

**A. DIAGNOSTICO.**

El diagnóstico inicial siempre requiere de biopsia. Usualmente este se establece con biopsia endoscópica. En el caso de enfermedad avanzada o recurrente el diagnóstico podrá ser clínico si la recaída es cercana al diagnóstico inicial. En caso contrario se requiere biopsia o al menos citología obtenida por aguja fina.

Para efectos de estadiaje y establecer riesgo se requiere un mínimo de trabajo diagnóstico inicial. El estadio clínico determinará el detalle del trabajo completo.

**TRABAJO DIAGNOSTICO MINIMO**

Revisión de histología

Colonoscopia completa

Ultrasonido transrectal en casos de cáncer de recto (RMN endorectal si hay)

**EN ENFERMEDAD INVASIVA**

Radiografía de tórax.

Hemograma

Función hepática completa

ACE.

TAC abdomino-pélvico.

Estudios especiales: US de hígado, Resonancia Magnética de pelvis, TAC de tórax dependiendo de situación clínica.

## b. ESTADIAJE

### TUMOR PRIMARIO

Tx tumor primario no puede ser valorado.

T0 no evidencia de tumor primario.

Tis carcinoma *in situ*.

T1 tumor invade submucosa

T2 tumor invade muscular propia.

T3 tumor invade através de muscular propia hasta subserosa o tejido peri-cólico no peritonealizado.

T4 tumor perfora peritoneo visceral o estructura intra-abdominales.

GANGLIOS REGIONALES		METASTASIS	
Nx	no pueden valorarse	Mx	No puede valorarse
N0	No hay metástasis ganglionares	M1	Metástasis ausentes
N1	Metástasis a 1-3 ganglios.	M1	Metástasis presentes
N2	Metástasis a > 3 ganglios.		

### ESTADIOS AGRUPADOS.

ESTADIO	T	N	M	ASTLER-COLLER MODIFICADO
0	Tis	N0	M0	
I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	B1
IIA	T3	N0	M0	B2
IIB	T4	N0	M0	B3
IIIA	T1-2	N1	M0	C1
IIIB	T3-4	N1	M0	C2-3
IIIC	Cualquier T	N2	M0	C1-2-3
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	D

## PLAN TERAPEÚTICO DE CÁNCER DE COLON

Las presentes no incluyen los detalles sobre el tratamiento quirúrgico o de radioterapia (en el caso de cáncer de recto).

### i. Pólipo adenomatoso con cáncer en el espécimen patológico

- a. Superficial y completamente resecado no requiere más tratamiento. El seguimiento debe incluir colonoscopia anual. Si en la colonoscopia de control no se encuentran más pólipos se podrá continuar con estudios cada tres años.
- b. Invasión profunda del tallo, adenocarcinoma grado III o IV, márgenes positivas o invasión linfo-vascular se debe proceder a la colectomía y disección ganglionar regional. El tratamiento adyuvante dependerá de los detalles patológicos.

### ii. Adenoma vellosos

- a. Tis y márgenes libres. No requiere más tratamiento. Vigilancia como indicado arriba.
- b. Si espécimen patológico no puede valorarse (eje. fragmentado) o hay otros factores de mal pronóstico (alto grado, márgenes positivos, invasión linfo-vascular o T1 o más) se deberá hacer colectomía y disección ganglionar.

### iii. CÁNCER invasivo (> estadio 0)

- a. En caso de lesiones no obstructivas y resecables se procede con resección y disección ganglionar.
- b. Resecable y obstruido (cirugía de emergencia).
  - i. Podrá hacerse la colectomía y disección inmediata si es técnicamente posible o no hay enfermedad metastásica (ver adelante).
  - ii. Una alternativa es cirugía inicial para aliviar la obstrucción (colostomía). Esto eventualmente tendrá que acompañarse de colectomía y disección ganglionar en situación controlada y con el intestino apropiadamente preparado.
- c. En casos irresecables o con enfermedad metastásica se podrá hacer una colostomía. Si es posible podrá hacerse además una resección “paliativa y limitada” de la lesión.
- d. En cualquier caso deberá considerarse quimioterapia adyuvante en casos de Estadio III y algunos casos de Estadio II (ver abajo). En caso de cáncer de colon la radioterapia adyuvante solo tiene indicaciones excepcionales individualizadas.

### iv. Cáncer metastásico

- a. Metástasis hepáticas resecables.
  - i. Colectomía + disección ganglionar. La resección hepática podrá hacerse en el mismo tiempo operatorio o 6 semanas después.
  - ii. Podrá ofrecerse quimioterapia neo-adyuvante sistémica o intra-arterial. Los esquemas de quimioterapia a usar son semejantes a los usados en enfermedad metastásica irresecable (ver adelante). La quimioterapia intra-arterial se deberá realizar con bomba totalmente implantada y en infusión continua prolongada. Además se deberá usar FUDr. Los datos con 5Fu no son los suficientemente respaldados como para recomendar este medicamento en esta forma.
  - iii. A todos los pacientes se debe ofrecer quimioterapia adyuvante (ver abajo).

- b. Metástasis hepáticas irresecables
  - i. Considerar resección colónica si hay peligro de obstrucción intestinal o sangrado.
  - ii. Dar quimioterapia sistémica o intra-arterial.
- c. Metástasis pulmonares “resecables” (< 3 nodulos, sin enfermedad peritoneal, hepática u otros sitios).
  - i. Quimioterapia sistémica y si hay respuesta se podrá resecar enfermedad residual.
  - ii. Considerar quimioterapia sistémica.
  - iii. Considerar resección del primario y disección ganglionar.
- d. Metástasis pulmonares “irresecables”.
  - i. Considerar colectomía seguido de quimioterapia sistémica secuencial (ver abajo).

**v. Cáncer recurrente.**

- a. Elevación del ACE en varias medidas.
  - i. Tratar de localizar recurrencia: colonoscopia, TAC abdomen y pelvis (o US de abdomen y pelvis), TAC tórax y examen físico.
    - 1. Si es negativo repetir estudios cada 4 meses y valorar síntomas.
    - 2. Si es positivo tratar como abajo
- b. Enfermedad irresecable y/o múltiple.
  - i. Tratamiento con quimioterapia secuencial.
- c. Enfermedad loco-regional aislada o resecable.
  - i. Resección seguido de 4-6 meses de quimioterapia adyuvante.
- d. En enfermos con estado funcional < ECOG o OMS 3 enviar a cuidados paliativo.

**PLAN TERAPEÚTICO DE CÁNCER DE COLON**

**A. T1- T2, N0**

- a. Resección trans-anal en casos: >3cm, >30% de circunferencia, movil, márgenes libres, dentro de 8cm del ano.
  - i. Si al resecar hay márgenes contaminadas u otras criterios de mal pronóstico se hará resección trans-abdominal. (abdomino-perineal o resección anterior con resección mesorectal total)
- b. Resección transabdominal.
- c. Si hay pT3 o N1-2 se dará terapia adyuvante (ver adelante).

**B. T3, N1-2**

a. Terapia combinada preoperatoria con quimioterapia+radioterapia (ver adelante).

**C. T4**

a. Quicio-radioterapia seguida de resección si es posible o procedimiento paliativo para aliviar obstrucción o sangrado

**D. M1**

a. Enfermedad resecable

- i. Quimio-radioterapia seguido de resección de primario y/o metástasis
- ii. Resección de primario seguido de quimioterapia +radioterapia.
- iii. Quimioterapia seguida de resección y radioterapia.

b. Enfermedad irresecable.

i. Procedimiento paliativo.

- 1. Fotocoagulación por laser
- 2. Colostomía
- 3. Quimio-radioterapia
- 4. “stent”

**E. Enfermedad recurrente.**

- a. Elevación de ACE. Ver cáncer de colon.
- b. Enfermedad metastásica resecable o irresecable. Ver cáncer de colon.
- c. Recurrencia pélvica aislada.

i. Si ha tenido Radioterapia previa dar quimio+radioterapia seguido de reseccion y quimioterapia adyuvante.

**Esquemas de quimio-radioterapia**

a. quimio-radioterapia adyuvante (post-operatoria)

- 5Fu+Leucovorina x 1-2 ciclos → quimioterapia+radioterapia 5Fu+leucovorina x 2 ciclos.

i. Dosis: 5Fu bolo 380mg/m<sup>2</sup> d1-5 + Leucovorina 20mg/m<sup>2</sup> d1-5 cada 28 días.

b. Quimio-radioterapia (infusión continua)

- 5Fu 225mg/m<sup>2</sup>/día x 7 días infusión continua durante radioterapia.

c. 5Fu 400mg/m<sup>2</sup> x 4 días + leucovorina 20mg/m<sup>2</sup> x 4 días sem #1 y #5 de radioterapia.

## **F. ESQUEMAS DE QUIIMIOTERAPIA EN CÁNCER COLO-RECTAL**

### **Quimioterapia adyuvante**

#### **1. FOLFOX4**

Oxalipaltino 85mg/m<sup>2</sup> en suero glucosado d1

5Fu 400mg/m<sup>2</sup> bolo seguido de 600mg/m<sup>2</sup>IV cont en 22 horas días 1-2

leucovorina 200mg/m<sup>2</sup> días 1-2 en 2horas

REPETIR CAD 15 DIAS POR 12 CICLOS.

#### **2. CAPECITABINA**

Capecitabina 1250mg/m<sup>2</sup> BID por 14 días cada 3 semanas por 8 ciclos.

#### **3. ESQUEMA DE CLINICA MAYO**

5Fu 425mg/m<sup>2</sup> días 1-5

leucovorina (previo a 5Fu) 20mg/m<sup>2</sup> en 1 hora días 1-5

Repetir por 6 ciclos cada 4-5 semanas.

#### **4. ESQUEMA “ROSWELL PARK”**

5Fu 500mg/m<sup>2</sup> IV bolo cada semana por 6 sem.

Leucovorina 500mg/m<sup>2</sup> IV en 2 horas (previo a 5Fu) cada semana por 6 semanas.

Repetir cada 8 semanas (6 con tratamiento por 2 libres) por 4 ciclos (total 32 semanas)

#### **5. FOLFOX7**

Oxalipaltino 130mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 15 días por 12 ciclos.

Leucovorina 400mg/m<sup>2</sup> IV en 2 horas día 1 solamente (previo a 5Fu)

5Fu 2.4 gm/m<sup>2</sup> en infusión continua por 44 horas.

Dar cada 15 días por 12 ciclos.

### **Quimioterapia de enfermedad avanzada.**

#### **1. FOLFOX4 O FOLFOX7**

- Ver arriba

#### **2. IRINOTECAN SEGÚN SALTZ**

- Irinotecán 125 mg/m<sup>2</sup> IV en 90 min diluido en SF cada semana por 6 sem.
- Leucovorina 20mg/m<sup>2</sup> en 1 hora cada sem por 6 semanas
- 5Fu 500mg/m<sup>2</sup> IV bolo cada sem por 6 sem.
- Repetir cada 8 semanas.

### 3. SALTZ MODIFICADO

- Irinotecán 125mg/m<sup>2</sup>/sem en 90min por dos semanas
- Leucovorina 20mg/m<sup>2</sup>/sem por dos semanas previo a 5Fu.
- 5Fu 500mg/m<sup>2</sup>/sem por dos semanas.
- Ciclos cada 3 semanas.

### 4. IFL+Bevacizumab

- Irinotecán 125mg/m<sup>2</sup>/sem IV en 90min por 4 sem
- 5Fu 500mg/m<sup>2</sup>/sem por 4 sem.
- Leucovorina 20mg/m<sup>2</sup>/sem por 4 sem.
- Bevacizumab 5/Kg IV cad 2 sem.
- Ciclos cada 6 semanas.

### Quimioterapia de enfermedad avanzada cont.

#### 5. IFL Douillard

- Irinotecán 180mg/m<sup>2</sup> día 1
- 5Fu 400mg/m<sup>2</sup> bolo seguido de 600mg/m<sup>2</sup> IV contínuo por 22 horas días 1-2
- Leucovorina 200mg/m<sup>2</sup> IV en 2 horas días 1-2
- Ciclar cada 2 semanas.

#### 6. FOLFIRI

- Irinotecán 180mg/m<sup>2</sup> día 1
- 5Fu 400mg/m<sup>2</sup> IV bolo seguido de 2.4gm/m<sup>2</sup> IV contínuo por 46 horas
- leucovorina 200mg/m<sup>2</sup> en 2 horas día 1.

#### 7. XELOX

- Capecitabina 850-1000mg/m<sup>2</sup> días 1-14 VO+Oxaliplatino 130mg/m<sup>2</sup> día 1.

O

- Capecitabina 1750mg/m<sup>2</sup> días 1-7 VO+oxaliplatino 85mg/m<sup>2</sup> día 1

### Quimioterapia de enfermedad recurrente.

#### Después de Oxaliplatino.

- Irinotecán 125 mg/m<sup>2</sup>/sem por 4 sem. Ciclos de 6 semanas.
- Irinotecán 350mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas

#### Después de Irinotecán.

- **Irinotecán+Cetuximab**
  - Cetuximab 400mg/m<sup>2</sup> bolo seguido de 250mg/m<sup>2</sup> cada semana
  - Irinotecán 350mg/m<sup>2</sup> día 1
  - Repetir cada 3 semanas.

### **Quimioterapia intra-arterial hepática.**

fudr 0.3 mg/kg/día días 1-14 alternando con suero fisiológico

dexametasona 20mg días 1-14

heparina 50000U

ciclos cada 15 días alternando con infusión de suero salino.

días 1-14

## **TRATAMIENTO MEDICO DE CÁNCER DE CÉRVIX**

### **A. INTRODUCCION**

El carcinoma de cervix es un importante problema de salud pública. Esto debido a su incidencia y mortalidad y a su etiología. En lo primero se trata del tercer tumor maligno mas frecuente con incidencia de 18 por 100000 en el año 2000 y el cuarto de mas mortalidad con una tasa de 5.28 por 100000 en Costa Rica. En lo segundo es importante ya que se trata de una enfermedad que se relaciona con transmisión sexual por su etiología viral. Por lo consiguiente es una enfermedad cuya mortalidad y hasta la incidencia puede disminuirse con acciones de salud pública eficaces.

El tratamiento de lesiones pre-malignas y lesiones malignas tempranas no será discutido en estas guías. Tampoco se discutirá el tamizaje y el manejo de lesiones premalignas que es, sin duda, la acción mas eficaz en la reducción de la mortalidad de esta enfermedad. Solo se discutirá tratamiento de enfermedad invasiva.

### **B. DIAGNÓSTICO.**

El diagnóstico y estadiaje de esta enfermedad es esencialmente clínica. Hay, por lo tanto, mucho debate con respecto al valor de algunos estudios no invasivos en la toma de decisiones. El 70% de los tumors de cervix son carcinomas epidermoides. El resto será más frecuentemente adenocarcinomas (aprox 20%) y otros menos comunes.

- La FIGO requiere los siguientes exámenes para clasificar el tumor y su extensión:
- Examen pélvico
- Citología
- Biopsia por colposcopia, directa o conización. La biopsia por conización es especialmente útil en:
  - i. valorar invasividad o
  - ii. Valorar grado de microinvasividad
- PIV
- Enema baritado
- Radiografía de tórax.

En casos IB2 o más:

- Cistoscopia
- Proctoscopia

Otros exámenes:

- TAC/RMN. Es discutible su valor.

### **C. ESTADIAJE SEGUN FIGO**

- **0 CARCINOMA *IN SITU* O NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL.**
- **I CONFINADO AL CERVIX**

**-IA1 MICROSCOPICO < 3MM PROFUNDIDAD Y 7MM ANCHO**

**-IA2 PROFUNDIDAD ENTRE 3 Y 5MM Y ANCHO NO MAYOR QUE 7MM.**

**-IB1 MACROSCOPICO LIMITADO A CERVIX < 4CM**

**-IB2 ALTO VOL CONFINADO AL CUELLO >4CM**

- **II MAS ALLA DEL CUELLO PERO NO LLEGA A LA PARED PELVICA O TERCIO INFERIOR DE VAGINA**

**-IIA SIN COMPROMETER PARAMETRIOS**

**-IIB COMPROMISO DE PARMETRIOS PRESENTE**

- **III EXTENSION A PARED PELVICA.**
- **IIIA TERCIO INFERIOR DE VAGINA SIN EXTENSION A PARED PELVICA**
- **IIIB EXTENSION A PARED PELVICA O HIDRONEFROSIS**
- **IVA COMPROMETE ORGANOS PELVICOS VECINOS.**
- **IVB METASTASIS**

### **TRATAMIENTO POR ESTADIO CLÍNICO**

#### IA1:

- Histerectomía extrafacial.
- Conización es suficiente si márgenes son suficientes.

#### IA2: (dos opciones equivalentes)

- Histerectomía radical+disección ganglionar pélvica+muestreo ganglionar para-aortico.
- Radioterapia+braquiterapia (dosis 75-80Gys)

#### IB1 o IIA > 4cm: (dos opciones equivalentes)

- Histerectomía radical+disección ganglionar pélvica+muestreo para-aórticos
- Radioterapia +quimioterapia con cisplatino concomitante (ver abajo) +braquiterapia (dosis 80-85Gys)

IB2 o IIA > 4cm: (tres opciones equivalentes)

- Histerectomía radical+dissección pélvica+muestreo de ganglios par-aórticos.
- Radioterapia+quimioterapia concomitante con Cisplatino+braquiterapia (dosis >85 Gys)
- Radioterapia+quimioterapia concomitante con Cisplatino+braquiterapia (dosis 75-80) seguido de histerectomía adyuvante.

IIB, IIIA, IIIB, IVA

- Radio-quimioterapia como arriba.

TRATAMIENTO ADYUVANTE POST-OPERATORIA

1. En estadio IA1 si hay invasión del espacio linfo-vascular o estromal. Considerar radioterapia
2. En caso de ganglios linfáticos pélvicos (+) considerar radioterapia + cisplatino concomitante.
3. En caso de ganglios linfáticos para-aórticos (+) considerar radioterapia+cisplatino concomitante a pélvicos y para-aórticos. Podrá considerarse asimismo quimioterapia adyuvante.
4. Si hay ganglios para-aórticos (+) considerar TAC de tórax previo a radio-quimioterapia.

SEGUIMIENTO POST TRATAMIENTO PRIMARIO.

- Examen físico (incluso pélvico) cada 3m x 1A, cada 4m x 1A, cada 6m x 3A.
- Radiografía de tórax anual
- Laboratorio cada segunda visita
- TAC? US?

TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD RECURRENTE.

i. recaída pélvica

a. no radioterapia previa® radio-quimioterapia.

b. Radioterapia previa.

- i. Recaída central® excenteración pélvica. Si enfermedad es < 2cm podría considerarse histerectomía
- ii. Recaída no central® excenteración pélvica o quimioterapia sistémica (ver abajo) o terapia paliativa.

ii.Recaída extra-pélvica

- a. Si es localizada ® considerar resección quirúrgica o radioterapia seguida de quimioterapia adyuvante.
- b. Si es nodal ® dissección ganglionar +/- quimio-radioterapia.
- c. Quimioterapia sistémica.

## QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

### 1. cisplatino + radioterapia concomitante.

Cisplatino 40mg/m<sup>2</sup>/semana semanas 1-6. Máxima dosis 70mg/sem.

### 2. cisplatino+5Fu + radioterapia concomitante.

Cisplatino 75mg/m<sup>2</sup> día 1+ 5Fu 1gm/m<sup>2</sup> x días 2-5.

## QUIMIOTERAPIA PARA ENFERMEDAD AVANZADA

### 1. cisplatino + paclitaxel

- cisplatino 50mg/m<sup>2</sup> día 1
- paclitaxel 135mg/m<sup>2</sup> en 24 horas día 1
- repetir cada 21 días.

### 2. cisplatino + topotecán

- cisplatino 50mg/m<sup>2</sup> día 1
- topotecán 0.75mg/m<sup>2</sup>/día días 1-3
- repetir cada 21 días

### 3. BIC

- Bleomicina 30U día 1
- Ifosfamida 2gm/m<sup>2</sup> en 24 horas días1-3
- Mesna 3gm/m<sup>2</sup> en 36 horas simultáneamente días 1-3
- Carboplatino 200mg/m<sup>2</sup> día 1
- Repetir cada 21 días.

### 4. BIP

- Bleomicina 30 U día 1
- Ifosfamida 5gm/m<sup>2</sup> día 2 infusión 24 horas
- Mesna 6gm/m<sup>2</sup> día 2 infusión 36 horas.
- Cisplatino 50mg/m<sup>2</sup> día 2.
- Repetir cada 21 días.

### 5. Otros medicamentos únicos:

- Vinorelbina 30mg/m<sup>2</sup> semanal por hasta 12 semanas.
- Irinotecán 125mg/m<sup>2</sup> semanal (4/6 semanas)
- Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.

## **CÁNCER DE PÁNCREAS**

### **Generalidades**

El cáncer de páncreas es un cáncer que, en Costa Rica, no es de los más frecuentes pero tiene una alta mortalidad fundamentalmente porque se hace el diagnóstico en etapas clínicas avanzadas.

En la literatura mundial se reporta que solo el 20% de los casos son resecables y la supervivencia de estos es menos del 20% de los pacientes. En general, solo el 5% de los pacientes en todos los casos de cáncer de páncreas estarán vivos a los 5 años. En Costa Rica se hace el diagnóstico de aproximadamente 70 casos al año, siendo la incidencia algo más alta en hombres que en mujeres. Al igual que en el resto del mundo, la mayoría de los casos son de páncreas exocrino. Histológicamente se trata de adenocarcinomas o sus variantes siendo en su mayoría de origen ductal.

Se han podido identificar lesiones premalignas como hiperplasia con o sin atipias y displasia, pero el problema es hacer el diagnóstico en esta etapa. Tampoco hay datos de cuántos de estos pacientes progresan a cáncer. Hay varios reportes de mutación de oncogenes especialmente k-ras en hasta el 75% de los casos estudiados.

Desde el punto de vista sintomático, los pacientes se presentan con ictericia obstructiva especialmente en casos proximales, lo cual sucede tarde o temprano en más del 50% de los pacientes. Esto no necesariamente ocurre en enfermedad proximal la cual puede presentarse relativamente temprano. Otros síntomas comunes son fatiga, náusea, anorexia y pérdida de peso. El dolor es característico y puede transformarse en un problema fundamental. Usualmente se describe como sordo en el área torácico-lumbar. También puede presentarse dolor epigástrico inespecífico que no mejora con antiácidos. En ocasiones también se presentan síntomas y signos de mala absorción y de Hiperglicemia.

Desde el punto de vista de la historia natural de la enfermedad, esta tiende a invadir estructuras vecinas (vasos, ganglios) o hacer metástasis a ganglios regionales y más tarde a hígado, retroperitoneo y menos frecuentemente a pulmón. Al efectuar la laparotomía inicial, la mayoría de los pacientes tendrán metástasis (aunque sean subclínicas) a hígado.

### **Estadaje y manejo diagnóstico**

El Adenocarcinoma de páncreas se estadaje de acuerdo con invasión loco-regional, metástasis ganglionar y metástasis a distancia principalmente hígado, pulmón (y pleura) y ganglios.

En la tabla #1 se presenta la más reciente versión de estadaje según la AJCC de carcinoma de páncreas.

**Tabla #1: Estadíaie según AJCC (1997)**

**Tumor primario.**

Tx no puede ser valorado

T0 no hay evidencia de tumor

Tis tumor in-situ

T1 tumor < 2 cm

T2 tumor > 2 cm

T3 tumor se extiende a tejidos peropancreaticos

T4 tumor se extiende a vasos vecinos, estómago, bazo o colon.

Ganglios regionales

Nx Ganglios no valorables

N0 sin ganglios regionales comprometidos

N1a metástasis a un solo ganglio regional.

N1b metástasis a múltiples ganglios regionales.

**Metástasis a distancia**

Mx metástasis no valorables

M0 sin metástasis

M1 con Enf. Metastásica.

**Estadíaie por grupo.**

0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
III	T1-3	N1	M0
IVA	T4	Nx-0-1 M0	
IVB	T1-4	Nx-0-1 M1	

La evaluación diagnóstica tiene dos objetivos fundamentales. El primero es establecer el diagnóstico histológico y el segundo establecer su reseabilidad, por cuanto la única posibilidad de curación necesariamente comprende la resección quirúrgica cuyas características fueron descritas en otro capítulo de estas normas.

La evaluación diagnóstica se presenta en forma de algoritmo en la figura #1 que aparece adelante.

Lo anterior es de importancia crítica ya que solo entre el 10 y el 20% de todos los cánceres de páncreas son resecables y el resultado así como la morbi-mortalidad de la cirugía dependen mucho de quién y en dónde se haga la resección. Hoy en los centros “expertos” en este tipo de cirugía (cirujanos con >25 casos/año) la mortalidad no debe ser superior a 1-2%.

Una decisión de mucha importancia es la resecabilidad del tumor. Esto ha sido objeto de discusión permanente y varía entre diferentes centros. Depende igualmente de la calidad del trabajo diagnóstico inicial. En la figura #1 se ofrece una lista aceptada por muchos expertos.

Es evidente que esta difícil cirugía debe ofrecerse solo a los pacientes que de ella se puedan beneficiar. En los casos irresecables sintomáticos (dolor y/o ictericia) existe también la decisión de qué procedimiento hacer: colocación del “stent” vs cirugía derivativa o si se debe efectuar algún procedimiento con el plexo celíaco cuando existe el dolor.

### **Tratamiento médico**

El tratamiento médico de cáncer de páncreas (quimioterapia y/o radioterapia) ha sido un tema algo controversial. En los últimos años y desde los ensayos del grupo multicéntrico gastro-intestinal (GITSG) ha ganado interés y fuerza a pesar de que el pronóstico de la mayoría de los pacientes sigue siendo malo. La investigación de uso de estos tratamientos se ha centrado en las siguientes situaciones:

- i. Tratamiento adyuvante o neo-adyuvante en enfermedad “temprana” resecable. Esta información es muy inmadura y por lo tanto no está indicado su uso fuera del ensayo clínico.
- ii. Tratamiento adyuvante o neoadyuvante combinado (rt+QT) en pacientes con enfermedad resecable de “alto riesgo”.
- iii. Tratamiento combinado en enfermedad irresecable.
- iv. Tratamiento con quimioterapia sola o combinada con radioterapia en cáncer metastásico.

Se discutirán cada una de estas situaciones excepto en primer caso en donde la información es demasiado escasa para siquiera ser considerada en unas guías de tratamiento.

#### **A. Tratamiento adyuvante de enfermedad “RESECABLE”**

Se ha podido demostrar que el tratamiento adyuvante postoperatorio con radioterapia externa y 5Fu concomitante mejoran la sobrevida en pacientes con enfermedad localmente avanzada. Se ha visto que esta mejoría se produce no tanto por la disminución de metástasis a distancia, ya que la actividad de quimioterapia en esta enfermedad es limitada, sino por la mejoría en el control “local”. Esto se produce cuando se usan sustancias que son “radiosensibilizantes” como 5Fu, Cisplatino, Paclitaxel o Gemcitabina. Un estudio reportado por Staley et al. en donde se usó quimio-radioterapia postoperatoria y llevado a cabo en el M.D. Anderson CÁNCER Center de Houston, Texas, demostró que el 21% de las recaídas fueron locales y 79% “a distancia”. Esto es significativamente diferente a reportes previos en donde no se usó tratamiento combinado y se reportó recaídas loco-regionales en 50-80% de los casos.

El estudio pivote que demuestra una ventaja de sobrevida con quimio-radioterapia postoperatoria vs. observación fue conducido por GITSG y publicado en 1987. Otros estudios han comprobado esta ventaja, en donde la sobrevida mejoró entre 7 y 10 meses promedio en pacientes operados con intención curativa. Por otro lado, estudios de EORTC y más recientemente el ESPAC-1 no han confirmado esta ventaja. En 1998 se inició un estudio patrocinado por RTOG de quimio-radio-terapia adyuvante comparando 5Fu seguido de 5Fu+RT vs. Gemcitabina seguido de Gemcitabina +RT, cuyos resultados maduros están aún pendientes. En todo caso, uno de los factores más importantes es la Técnica de radioterapia, porque esta determina no solo los resultados sino la toxicidad. En general, es importante usar fuentes de fotones de alta energía (18mev) con campos de aproximadamente 12x12 cm. y en diferentes incidencias. Esto puede ser el factor limitante más importante en nuestro caso. Por ahora se debe ofrecer QT+RT (ver adelante) en aquellos pacientes de alto riesgo como por ejemplo márgenes positivos, ganglios positivos, tumores de más de 2 cm. o que invadan tejidos vecinos (T2 o superior).

## **B. Tratamiento neo-adyuvante**

Teóricamente el tratamiento preoperatorio tiene varias ventajas:

1. No hay retraso en el inicio del tratamiento por “recuperación” postoperatoria.
2. La repetición de los estudios de extensión antes de operar muchas veces revela enfermedad metastásica que no era evidente antes de iniciar la quimioradioterapia neo-adyuvante. En cierto sentido “selecciona” los casos para operar.
3. Muchos de los casos con márgenes aparentemente negativos son en realidad positivos por lo que se benefician del tratamiento adyuvante.

Sin embargo el tratamiento neo-adyuvante no deja de tener problemas. Problemas como náuseas, vómitos y deshidratación han llevado a modificar el programa de tratamiento. En M.D. Anderson se reportó el uso de un programa de quimio-radioterapia llevado a cabo en dos semanas. Se administró 30Gys en técnica de 4 campos asociado a infusión prolongada (5 días por semana) de 5Fu. Los resultados fueron excelentes y los efectos secundarios mucho menores que los reportados con la dosis y los campos tradicionales.

Varios estudios han evaluado este tipo de tratamiento combinado preoperatorio. En la mayoría se ha visto que aproximadamente entre el 60 y el 70% de los casos se resecaban completamente unas 6 semanas después de concluido el tratamiento. La sobrevida media con esta estrategia sube a 16 meses aproximadamente.

Como se mencionó arriba, los mejores resultados se deben fundamentalmente a mejoría en el control loco-regional de la enfermedad. Debido a la falta de quimioterapia efectiva para esta enfermedad los pacientes continúan fallando “a distancia”. Recientemente se han visto mejores respuestas con terapia combinada y/o con medicamentos nuevos (Gemcitabina, Irinotecán, etc.) Esto se discutirá en el tratamiento de enfermedad metastásica. La nueva estrategia es incorporar estos medicamentos y sus combinaciones en la terapia combinada pre y postoperatoria. La información es aún inmadura.

Por ahora se indica quimio-radioterapia preoperatoria en aquellos pacientes con buen estado funcional con lesiones que están en el límite de la resecabilidad.

### **C. Tratamiento de enfermedad irreseccable**

Varios estudios han demostrado un efecto paliativo y con superior sobrevida cuando en este caso se usa terapia combinada vs. solo RT o solo quimioterapia u observación. Esto es aplicable en aquellos pacientes que tienen un adecuado estado funcional (ECOG 2 o menos). Moertel et al. en un estudio de 1981 compararon radioterapia vs quimio-radioterapia (con 5Fu) con clara ventaja de sobrevida. El GITSG también publicó los resultados de su ensayo que comparaba quimio-radioterapia vs. quimioterapia sola en 1988. En este ensayo se documentó una sobrevida superior de la terapia combinada (42 semanas vs. 32 semanas). Otros estudios comparaban terapia combinada vs. observación y documentaron mejoría en la sobrevida y en el control de síntomas.

Al igual que en el tratamiento de enfermedad reseccable, hay múltiples estudios activos que pretenden usar quimioterapia más activa con el fin teórico de mejorar aún más la sobrevida. En este caso se han usado medicamentos como Gemcitabina, 5Fu en infusión prolongada, Capecitabina, Cisplatino y Paclitaxel o Docetaxel.

Por ahora, se recomienda el uso combinado de 5Fu concomitante con radioterapia en el tratamiento de enfermedad irreseccable. El esquema se presenta adelante. La Gemcitabina también se podrá usar sola o combinada con radioterapia, lo cual ya ha sido aprobado para este fin recientemente por la FDA.

### **D. Tratamiento de enfermedad metastásica**

Tradicionalmente ha sido discutida la utilidad de quimioterapia en enfermedad metastásica. Se ha argumentado en contra la respuesta tan pobre y la falta de influencia significativa en la sobrevida. Además muchos de estos pacientes están en estado funcional precario y por lo tanto no se benefician de ningún tratamiento anti-tumoral. Por otro lado, recientes publicaciones han cuestionado la definición tradicional de respuesta clínica. Esta respuesta se define en términos de disminución de tamaño de tumores lo que a veces no se traduce en beneficio sintomático o de sobrevida para el paciente, lo cual es especialmente cierto en cáncer de páncreas. Hay varias publicaciones en donde se demuestra una subestimación de este “beneficio clínico” en relación con la “respuesta objetiva” 15. Burris demostró que Gemcitabina no solo mejoraba la sobrevida (4,4 meses vs 5,7 meses) y sobrevida al año (18% vs 2%) sino que también mejoraba la calidad de vida y ofrecía un “beneficio clínico”, a pesar de no demostrar una respuesta superior.

La Gemcitabina es ahora considerada el medicamento de primera elección porque produce un mayor “beneficio clínico” el cual se traduce en un beneficio de calidad de vida. Además hay una ventaja pequeña pero significativa de sobrevida cuando se compara con observación o 5Fu<sup>16</sup>. La gemcitabina debe usarse con dosis fija (10mg/m<sup>2</sup>/min) para observar tales beneficios.

Se ha intentado mejorar los resultados con nuevos medicamentos (Cisplatino, Irinotecán, los taxanes), con 5Fu combinado con Gemcitabina o con 5Fu en infusión continua. Faltan estudios fase III que demuestren ventajas. Hay múltiples estudios fase II que hacen creer que hay buenas expectativas.

En base a lo anterior se recomienda el uso de Gemcitabina como tratamiento de primera línea. Se puede combinar con 5Fu+ radioterapia o cisplatino.

## **Figura 2: Resumen de opciones terapéuticas de Cáncer de Páncreas**

### **Estadio clínico I:**

Resección quirúrgica +/- quimioradioterapia postoperatoria en caso de “alto riesgo”.

**ALTO RIESGO:** márgenes cercanos, poco diferenciado?

### **B. Estadio clínico II:**

Decisión multidisciplinaria PREOPERATORIA sobre reseabilidad. Considerar quimioradioterapia preoperatoria vs postoperatoria.

### **C. Estadio clínico III:**

En paciente en buen estado funcional iniciar radioterapia + quimioterapia. Valorar 4-6 semanas postoperatorios los casos “límites quirúrgicos”.

- a. 5Fu 500mg/m<sup>2</sup> por día por 5 días (primera y última semana) + RT – 50Gys
- b. 5Fu 200-300 mg/m<sup>2</sup>/d infusión continua 5 días por semana + RT 50Gys
- c. Gemcitabina 200 – 300 mg Iv cada viernes por 7 semanas + RT 50Gys

### **Resecables:**

Si se reseca y no hay ganglios o márgenes positivos no se da más.

Si hay ganglios (+) o márgenes positivos o “cercanos” continuar quimioterapia con:

- Gemcitabina 1 gm/m<sup>2</sup> IV por semana (3 de cada 4 semanas) 5Fu 500mg/m<sup>2</sup> + Gemcitabina 800mg/m<sup>2</sup> por semana (3 de 4 semanas)
- Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 + Gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> 2 y 8 cada 3 semanas x 4 ciclos.
- Gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> + Cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas x 8 tratamientos.
- Gemcitabina 18m/m<sup>2</sup> día 1 y 8 + oxaliplatino 85mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 3 semanas.

### **Irreseables:**

- Gemcitabina 1xm/m<sup>2</sup> día 1 y 8 + oxaliplatino 85mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 3 semanas.
- 5Fu 500 mg/m<sup>2</sup> por día por 5 días (primera y última semana de tratamiento) + RT 40Gys
- 5Fu 200-300 mg/m<sup>2</sup> por día infusión continua 5 días por semana con RT 40 Gys
- Gemcitabina 1 gm/m<sup>2</sup> 3 de cada 4 semanas hasta progresión o remisión (en pacientes con estado funcional ECOG2 o mejor).

## D. Enfermedad metastásica

1. Será considerado para tratamiento solo el paciente con estado funcional ECOG 2 o mejor y con buena función hepática y renal

2. Si el paciente tiene dolor será considerado para quimio-radioterapia si las funciones hepáticas y renales son buenas.

5Fu 500 mg/m<sup>2</sup> por día por 5 días en la primera y última semana de radioterapia

5Fu 200-300 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua 5 días por semana durante la radioterapia

Gemcitabina 300 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana por 7 semanas

Se combinará simultáneamente con radioterapia 30-40 Gys.

Después de la radioterapia + quimioterapia se continuará hasta progresión, intolerancia o remisión con:

Gemcitabina 1 gm/m<sup>2</sup> por semana por 3 de cada 4 semanas.

Podrá usarse también combinada con Cisplatino 60g/m<sup>2</sup> y Oxaliplatino 85g/m<sup>2</sup>.

## CÁNCER DE OVARIO

### 1. INTRODUCCION.

El cáncer de ovario epitelial es una de las causas de mortalidad ginecológica mas frecuentes. Se presenta usualmente en estadios avanzados (III) con síntomas inespecíficos. Estos son usualmente trastornos digestivos inespecíficos.

Usualmente llegará al médico oncólogo o al ginecólogo con dos presentaciones diferentes:

- a. masa pélvica no diagnosticada
- b. luego de biopsia o laparotomía diagnostica.

### 2. TRABAJO DIAGNOSTICO.

El trabajo diagnóstico de una masa pélvica en estudio debe incluir:

- i. US de abdomen y pelvis
- ii. US transvaginal
- iii. TAC de Abdomen y pelvis (post citoreduccción quirúrgica)
- iv. Radiografía de tórax
- v. Hemograma, función renal, función hepática, CA-125.
- vi. Gastroscopia o colonoscopia en casos de carcinomatosis peritoneal sin masa dominante
- vii. Estadiaje quirúrgico.

### 3. ESTADIAJE.

Tx tumor primario no puede ser valorado

T0 no hay tumor visible

T1a tumor limitado a un ovario cápsula intacta. No células en pélvis o peritoneo.

T1b tumor limitado a ambos ovarios. Cápsula intacta. No células en pélvis o peritoneo.

T1c tumor limitado a uno o ambos ovarios pero con cápsula rota, tumor en superficie de ovarios o células malignas en peritoneo.

T2a tumor extendido útero o anexos.

T2b tumor en otras estructuras pélvicas. No células en peritoneo.

T2c T2b+células en lavados peritoneales.

T3a tumor extrapelvico microscópica

T3b enfermedad peritoneal extrapelvica visible de menos de 2cm.

T3c enfermedad peritoneal extrapelvica de mas de 2cm o ganglios metastásicos (N1)

#### ESTADIOS CLINICOS AGRUPADOS

Estadio		Estadio	
IA	T1a	IIC	T2c
IB	T1b	IIIA	T3a
IC	T1c	IIIB	T3b
IIA	T2a	IIIC	T3c o N1
IIB	T2b	IV	M1

#### 4. PRINCIPIOS DE ESTADIAJE QUIRURGICO CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO.

- i. se prefiere incisión vertical media.
- ii. Se debe hacer lavado peritoneal para citología con muestreo en los siguientes sitios:
  - a. Pelvis
  - b. Correderas para-cólicas bilaterales
  - c. Ambas caras inferiores del diafragma
- iii. Tratar de reseca masa intacta (sin romper)
- iv. Biopsias de todas las superficies de órganos peritoneales
- v. Histerectomía total, omentectomía, salpingo-ooforectomía bilateral
- vi. Muestreo nodal para-aórtico y pélvico
- vii. Citoreducción a mínima expresión
- viii. En algunos casos se podrá intentar preservar útero y/o ovario.

- a. Tumores estromales
- b. Tumores germinales
- c. Tumores en los que se detecta de previo grados histológicos limítrofes.

## 5. MANEJO QUIRURGICO EN CASOS QUE SE PRESENTAN PREVIAMENTE MANIPULADOS PERO NO CITOREDUCIDOS.

En general el grado de citoreducción es el factor pronóstico mas importante. Con frecuencia los pacientes vienen a centros de referencia luego de un intento de resección. El cáncer de ovario es una de las patologías en donde la experiencia del cirujano es determinante en el pronóstico de la enfermedad. Es, por lo tanto, esencial que un ginecólogo-oncólogo participe en la cirugía definitiva de éste problema. Sin embargo continúan llegando a centros de referencia casos parcialmente tratados. En esas circunstancias se hará lo siguiente:

en casos de histología limítrofe (grado I) estadios IA o IB se debe asegurar un re-estadiaje quirúrgico ya que si se confirma no se necesitará tratamiento adyuvante.

Si se encuentra enfermedad residual que se sospecha potencialmente resecable se deberá reintervenir con intención de citoreducción completa.

En caso de enfermedad residual irresecable se podrá intentar resección secundaria (después de varios ciclos de quimioterapia neoadyuvante).

## 6. MANEJO POSTOPERATORIO.

i. Estadios IA/IB Grado 1 resecada completamente. No es necesaria la quimioterapia adyuvante por su excelente pronóstico.

ii. No hay acuerdo total con respecto a estadio IA o IB Grado 2-3: observar vs. Quimioterapiax3-6ciclos.

iii. Estadios IC y II

a. Quimioterapia con taxano+carboplatino (se prefiere) o cisplatino por 3 a 6 ciclos (ver abajo).

iv. Estadios III o IV.

a. Quimioterapia con Taxano+Carboplatino (se prefiere) o Cisplatino (ver abajo)

### EN DISCUSIÓN:

i. Uso de quimioterapia intraperitoneal. Su uso es controversial pero basados en información reciente que indica que podría mejorar sobrevida se podrá usar en pacientes con citoreducción óptima. NO ESTA INDICADA PARA TERAPIA DE CONSOLIDACION O MANTENIMIENTO.

ii. Duración de quimioterapia primaria. Se acepta que deben ser 6 ciclos. Aún no está consolidada la información sobre terapia de mantenimiento presentada en el GOG 178.

iii. Radioterapia. Se ha usado como terapia de consolidación o enfermedad avanzada.

- iv. Cirugía de segunda mirada. Existe gran controversia si debe o no efectuarse una segunda cirugía exploratoria al terminar la quimioterapia primaria. Tampoco esta claro que debe hacerse si se encuentra enfermedad residual o respuesta completa. Los datos hasta hoy parecen no demostrar ventajas de sobrevida con cirugía secundaria sea esta exploratoria (“second look”) o para citoreducción secundaria.
- v. Lugar de terapia de altas dosis. Experimental.

#### SEGUIMIENTO DURANTE QUIMIOTERAPIA

- i. examen pélvico antes de cada segundo ciclo
- ii. laboratorio general y CA-125 antes de cada 2 ciclos si tumor tenía elevación del marcador previo a tratamiento.
- iii. Imagen abdominal o radiografía de tórax de acuerdo a resultados de examen físico o CA-125

#### SEGUIMIENTO DESPUES DE QUIMIOTERAPIA.

- i. examen físico (incluso examen pélvico) cada 3-4 meses por 2 años luego cada 6 meses por 3 años y luego anualmente.
- ii. Lab y CA-125 cada visita.
- iii. US de abdomen y pelvis o TAC de abdomen y pelvis (se prefiere) al terminar terapia primaria luego cada 6 meses por 2 años seguido de anual.
- iv. Radiografía de tórax al terminar quimioterapia primaria y de acuerdo a síntomas o hallazgos.

### 7. ENFERMEDAD RECURRENTE

#### Elevación de CA-125

si hay respuesta completa clínica (sin síntomas, signos o evidencia en estudios de imágenes) pero el CA-125 aumenta o permanece elevado luego de tratamiento primario se deberá decidir si observar o tratar tempranamente. El tiempo a progresión clínica es entre 2 y 6 meses. Una opción podrá ser Tamoxifeno que tiene una actividad bien comprobada en esta circunstancia.

Otras opciones: observar o citotóxicos secundarios.

enfermedad clínicamente evidente

Si la recaída clínica ocurre menos de 6 meses después de terminada la quimioterapia o hay enfermedad persistente al terminar la misma (enfermedad resistente) el pronóstico es muy pobre. En esta circunstancia hay gran debate sobre cuándo re-iniciar tratamiento. En todo caso se considera enfermedad “platino-resistente”. Otro factor importante en la decisión es que en esta circunstancia ya no es posible la curación de la enfermedad. Las alternativas de tratamiento son terapia combinada o secuencial. No parece haber ventaja de sobrevida en el caso de terapia combinada concomitante (que es más tóxica).

El tratamiento con quimioterapia podrá continuar mientras haya buen estado funcional (ECOG < 2) y respuestas clínicas. Si en dos tratamientos consecutivos no hay respuesta es dudoso que más lograrán alguno beneficio para la paciente.

Opciones son:

Paclitaxel semanal

Doxorubicina liposomal

Topotecán

Vinorelbina

Gemcitabina

TRATAMIENTO QUIRURGICO DE SEGUNDA LINEA

Podrá hacerse si se planeó de previo luego de respuesta clínica a quimioterapia primaria. En este caso es importante lograr (con la cirugía) un estado de ausencia clínica de enfermedad visible. El pronóstico podrá ser semejante a cirugía citoreductiva primaria.

En caso de recaída post-remisión clínica completa o persistencia de enfermedad luego de tratamiento primario (enfermedad persistente) hay gran debate sobre el efecto terapéutico de cirugía. En este caso se esta de acuerdo que la cirugía debe intentarse solo si la enfermedad clínica es de bajo volumen o focal.

TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD RECURRENTE QUE SE PRESENTA COMO SINDROME OCLUSIVO INTESTINAL.

Un problema frecuente en el manejo de cáncer de ovario es la presentación de como síndrome oclusivo intestinal. Con frecuencia esto significa el evento final de la paciente ya que raramente se beneficiará de exploración quirúrgica. En este caso debe individualizarse la decisión de operar o no. Si hay posibilidad de que el sitio de oclusión sea único y por lo tanto “derivable” quirúrgicamente se podrá proceder a laparotomía.

8. CÁNCER DE OVARIO DE HISTOLOGÍAS MENOS FRECUENTES.

Aproximadamente un tercio de los tumores malignos de ovario son de histologías no epiteliales. Los más frecuentes son:

- Carcinomas de células germinales
- Carcinomas de células estromales
- Carcinoma Mulleriano-mixto (carcinosarcoma)

Se caracterizan por presentarse en etapas más temprana que en cáncer epitelial. Lo anterior implica que se pueda preservar la capacidad de procreación en casos seleccionados de cáncer de células germinales o de células estromales.

Se presentan mas frecuentemente como masa pélvica sea esto sin cirugía previa o luego de laparotomía diagnóstica.

A. CARCINOMA DE CELULAS GERMINALES.

El trabajo diagnóstico inicial es:

- Laboratorio general.
- a FP
- b HcG

- DHL
- Rx tórax
- US abdomen o TAC de abdomen pre y post quimioterapia.
- Histología

El manejo inicial quirúrgico implica estadiaje completo (ver #4 PRINCIPIOS DE ESTADIAJE QUIRURGICO). Podrá practicarse cirugía preservadora de capacidad reproductora en los siguientes casos:

- i. Teratoma estadio I- grado I
- ii. Disgerminoma estadio I.

En casos de carcinoma del Seno endodérmico, carcinoma embrionario o disgerminoma estadios II-IV, teratoma > grado I o cualquier grado estadios II-IV requiere quimioterapia con BEP x 3-4 ciclos.

- Bleomicina 30U días 2-9-16
- VP-16 100mg/m<sup>2</sup> días 1-5
- Cisplatino 20mg/m<sup>2</sup> días 1-5
- Repetir ciclo cada 3 semanas

Si al terminar hay enfermedad residual al TAC o US se podrá considerar resección quirúrgica. Si no hay enfermedad visible pero continúan elevados marcadores séricos se podrá considerar quimioterapia de segunda línea:

- VIP
- VP-16 75mg/m<sup>2</sup> días 1-5.
- Ifosfamida 1.2gm/m<sup>2</sup> días 1-5
- Cisplatino 20mg/m<sup>2</sup> días 1-5
- Mesna 1.2gm/m<sup>2</sup> con ifosfamida luego 800mg al terminar cada día por 5 días.
- Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas
- Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.

Seguimiento:

- i. examen físico cada 2-4 meses por 2 años luego cada 6 meses por 3 años.
- ii. Marcadores (b HcG, a FP, DHL), laboratorio general cada visita
- iii. US/TAC cada 6 meses por 2 años.
- iv. Rx tórax en caso necesario.

#### B. CARCINOMA DE CELULAS DEL ESTROMA.

- Ciclo IA-C se podrá (si se desea preservación de fertilidad)
- Estadio I alto riesgo (ruptura capsular, poco diferenciado, > 10cm), estadios II-IV se hará cirugía completa (ver arriba #4) seguido de quimioterapia con BEP

#### C. CARCINOMA MIXTO MULLERIANO (CARCINOSARCOMA).

## 9. ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA PARA CÁNCER EPITELIAL.

### A. QUIMIOTERAPIA PRIMARIA O PRIMERA LINEA.

#### Carboplatino + paclitaxel

Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> en 3 horas

Carboplatino AUC 5-7.5

Repetir cada 3 semanas.

#### Docetaxel + Carboplatino

Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> en 1 hora

Carboplatino AUC 5-6

Repetir cada 3 sem

#### Cisplatino + Paclitaxel

Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> en 24 horas

Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>

Repetir cada 3 sem.

### B. QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINEA (“PLATINO RESISTENTE”).

#### Doxorubicina liposomal

Doxorubicina liposomal 50mg/m<sup>2</sup> IV en i hora cada 4 semanas.

#### Topotecán

Topotecán 1.5mg/m<sup>2</sup>/d por 5 días cada 21 días.

#### OTROS

Vinorelbina 30mg/m<sup>2</sup>/semana por 2 de cada 3 semanas

Gemcitabina 800mg/m<sup>2</sup>/semana por 3 semanas de cada 4.

Etopósido oral 50mg/m<sup>2</sup>/día por 21 días cada 28 días.

## CÁNCER DE VEJIGA

### A. GENERALIDADES.

El cáncer urotelial se sitúa 90% de los casos en la vejiga, aproximadamente 8% en la pelvis renal y 2% en otros sitios de vías urinarias. El cáncer de células transicionales es el más común de los cánceres uroteliales en los países industrializados y también en Costa Rica. En otros países como Egipto alcanza dimensiones de carácter epidémico y está asociado al *Schistosoma heamatobium* (un conocido parásito de vías urinarias). En estos lugares casi la mitad de los casos es de tipo carcinoma epidermoide.

En general el carcinoma transicional de vías urinarias es sensible a quimioterapia y se usa en diferentes etapas y por diferentes vías durante su tratamiento. Esto es diferente en otras histologías como carcinoma epidermoide donde su uso es muy limitado y se considera resistente a citotóxicos.

Desde el punto de vista terapéutico el cáncer urotelial se podrá dividir en 3 situaciones clínicas generales:

- a. **Cáncer no invasivo y superficial.** El tratamiento comprende tratamiento quirúrgico limitado (transuretral) asociado a terapia intravesical médica. El objetivo acá es disminuir el riesgo de progresión a enfermedad invasiva y disminuir las recurrencia intra-vesicales.
- b. **Cáncer músculo-invasivo.** El tratamiento implica tratamiento loco-regional agresivo. Se deberá determinar cual paciente se beneficia de la cistectomía radical y cuales necesitarán tratamiento sistémico. Lo anterior con la intención de aumentar la curabilidad con el menor deterioro de calidad de vida posible.
- c. **Cáncer metastásico.** En esta situación se quiere aumentar la sobrevida y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento comprende la combinación de terapia sistémica más terapia local paliativa.

### B. ESTADIAJE (según AJCC/UICC 2002):

#### Tumor primario (T):

Tx no se puede valorar primario

T0 no hay evidencia de tumor

Tis carcinoma *in-situ* plano

Ta carcinoma papilar no invasivo.

T1 invasión de tejido subepitelial conjuntivo.

T2a invasión de capa muscular superficial.

T2b invasión muscular profundo

T3a invasión extravesical microscópica.

T3b invasión extravesical microscópica

T4a invasión de próstata, útero o vagina.

T4b invasión de pared pélvica o abdominal.

**Ganglios linfáticos regionales-pélvicos (N):**

Nx estadio ganglionar desconocido.

N0 ganglios regionales no comprometidos.

N1 ganglio único visible de < 2cm de diámetro mayo.

N2 ganglio único de mas de 2cm y menos de 5cm o ganglios múltiples comprometidos.

N3 ganglio (o ganglios) comprometidos de mas de 5cm.

**Enfermedad metastásica (M).**

Mx estado metastásico desconocido.

M0 estado metastásico negativo.

M1 enfermedad metastásica presente.

**C. TRABAJO DIAGNOSTICO INICIAL:**

Hemograma/función renal/fosfatasa alcalina/Ca/función hepática

Aclaramiento de creatinina (si se planea quimioterapia)

PIV

Rx tórax→ TAC (en enfermedad metastásica)

TAC de abdomen y pelvis o RMN de pelvis.

Cistoscopia +/- palpación bimanual bajo anestesia.

Resección transuretral de tumor máximo.

Análisis de patología. Tipo/grado histológico.

Centelleo grafía ósea (si hay síntomas o ↗ fosfasa alcalina.)

**D. ESQUEMA GENERAL DE TRATAMIENTO.**

**Enfermedad no-invasiva o invasiva superficial**

Resección transuretral de tumor

BCG intravesical (tratamiento o profilaxis)

Cistectomía

### **Enfermedad músculo-invasiva**

Cistectomía total o parcial +/- quimioterapia neoadyuvante o adyuvante.

Resección transuretral+quimioterapia sistémica+/radioterapia

Resección transuretral+radioterapia.

Quimioterapia sistémica.

### **Enfermedad recurrente loco-regional.**

Resección transuretral + quimioterapia +/- radioterapia.

Cistectomía total o parcial + quimioterapia adyuvante.

Radioterapia paliativa.

### **Enfermedad metastásica**

Quimioterapia sistémica.

Radioterapia paliativa.

## **E. ENFERMEDAD NO INVASIVA (SUPERFICIAL).**

### **Trabajo diagnóstico (ver arriba)**

- PIV
- Cistoscopia
  - Tipo de lesión
  - Extensión de la lesión (“mapeo”)
- Citología
- Biopsia (resección transuretral de vejiga)
  - Grado de la lesión
- En lesiones de alto grado o sésiles considerar TAC pélvico.
- Examen bimanual bajo anestesia.

Tratamiento primario.

- Carcinoma papilar.
  - Ta grado 1-2 → observar o quimioterapia X UNA DOSIS (Mitomicina20-40mg) intravesical.
  - Ta grado 3 o T1 Grado 1-2 → BCG o Quimioterapia intravesical
  - T1 Grado 3 → BCG y revalorar en 2 meses. Si biopsias persisten considerar cistectomía vs. retratar con BCG.
- Tis o lesión sésil
  - BCG.

**TABLA 2. Pronóstico de enfermedad no invasiva**

Patología	Probabilidad de recaída	Probabilidad de progresión a enfermedad invasiva
Ta/G1-2	50%	Mínima
Ta/G3	60%	Moderada
T1/G1-2	50%	Moderada
T1/G3	70%	Alta
Tis	80%	Alta.

**Principios de terapia tópica.**

- Podrá usarse en casos no invasivos de bajo grado
- Deberá hacerse resección transuretral previamente de las lesiones visibles.
  - BCG 40-150mg diluida en 50cc solución salina instilada en vejiga vacía y retenida durante 2horas. Se administra semanalmente por 6 semanas.
  - También podrá usarse Mitomicina (20-40mg) C, Tiotepa, Epirubicina o Doxorubicina.
  - En Tis se recomienda solo BCG.

**Seguimiento post tratamiento primario**

- Cistoscopia cada 3-4 meses por 2 años seguido de cada 6 meses por 2 años y luego cada año. Biopsias prn.
- Citologías idem. Si las citologías son (+) se harán múltiples biopsias al azar (incluso RTU próstata)
- PIV en caso necesario

**Tratamiento de enfermedad recurrente o persistente**

**Cis persistente**

- 8BCG
- Repuesta completa considerar BCG de mantenimiento
- Repuesta incompleta
- Cistectomía
- **T1 G3 persistente**
  - **BCG**
    - **Si hay respuesta considerar BCG de mantenimiento**
    - **Respuesta incompleta**
    - **Cistectomía**

f. TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD MÚSCULO-INVASIVA.

**Trabajo diagnóstico inicial (ver punto C arriba)**

**Tratamiento primario de T2 y T3.**

- Cistectomía radical (tratamiento preferido)
  - Podrá considerarse quimioterapia (+/-) radioterapia neoadyuvante (hasta 45Gys) seguido de quimioterapia adyuvante
  - Radioterapia preoperatoria (hasta 45Gys) sola. Podrá considerarse quimioterapia adyuvante (dependiendo de.
  - En casos localizados, de tamaño y localización adecuadas y sin Cis asociado podrá considerarse cistectomía parcial seguido de quimioterapia adyuvante.
  - El tratamiento adyuvante se dará en pacientes de alto riesgo (ganglios positivos, T3)
- TRATAMIENTO ALTERNATIVO (nivel de evidencia 2).
  - Podrá ofrecerse quimioterapia neo-adyuvante seguido de quimio-radioterapia primaria (no es apta para pacientes con hidronefrosis).
- RTU Tumor → QTx2-3 ciclos o Cisplatino semanal 40mg/m2 +RT 45Gys. →
- CISTOSCOPIA → RESPUESTA COMPLETA → completar 4-6 ciclos de quimioterapia o QT+RT (hasta 65-70Gys) seguido de 2-3 ciclos de quimioterapia.
- CISTOSCOPIA → RESPUESTA INCOMPLETA → cistectomía vs. terapia de salvataje.
- Quimioterapia + radioterapia
- Radioterapia sola.

**Tratamiento primario de T4a y T4b**

- Valorar ganglios pélvicos con TAC o RMN. Debe confirmarse con BAAF si son anormales en las imágenes.
  - GANGLIOS NORMALES.
- Quimioterapia x 2-3 ciclos→
- RESPUESTA COMPLETA
  - Completar 4-6 ciclos
  - Consolidar con QT+RT (cisplatino semanal 40mg/m2)
  - Cistectomía (SOLO T4a seleccionados)
- RESPUESTA PARCIAL
  - Continuar hasta máxima respuesta luego tratar como respuesta completa (ver arriba) o como respuesta incompleta (ver abajo)

- RESPUESTA INCOMPLETA.
  - Consolidar con quimioterapia + radioterapia
  - Cambiar quimioterapia
  - Cirugía de “salvataje”
- GANGLIOS ANORMALES O BAAF (+)
- Quimioterapia +/- radioterapia seguido de quimioterapia combinada x 4 ciclos.
- Respuesta completa → podrá observarse o dar “boost” de radioterapia hasta 65-70 Gys total. En casos selectos se podrá considerar cistectomía.
- Respuesta incompleta → tratamiento de “salvataje”
  - Quimioterapia alternativa
  - Radioterapia si recibió inicialmente
  - Cirugía (cistectomía, resección parcial o resección trans-uretral).
- Si recaída es Tis/Ta/T1 se podrá tratar con BCG (ver arriba) o cistectomía.

#### **Seguimiento post tratamiento primario**

- Hemograma/función renal/función hepática (con fosfatasa alcalina) cada 3-4 meses por 2 años luego de acuerdo a clínica.
- Radiología de tórax cada 12 meses por 2 años y prn.
- US de abdomen y vías urinarias o TAC cada 6-12 meses por 2 años y luego prn.
- PIV en situación clínica necesaria
- En pacientes con vejiga
  - Cistoscopia (+/- biopsias) cada 4 meses por al menos 2 años
  - Citología cada 3-4 meses por al menos 2 años.
- En pacientes sin vejiga
  - Citología cada 6-12 meses.

#### **Tratamiento de “salvataje”**

- Quimioterapia alterativa
- Radioterapia (si no la recibió previamente)
- Cirugía (cistectomía, resección parcial o resección transuretral)

#### **Tratamiento de enfermedad metastásica**

- Quimioterapia de primera y segunda línea
- Radioterapia “paliativa” por dolor, hematuria.
- Soporte
  - Analgésicos
  - Catéteres ureterales

## Tratamiento de otras histologías

- **Histología mixta** (transicional+otra) se tratará como transicional aunque reconociendo que la respuesta a quimioterapia es inferior.
- **Adenocarcinoma.** Respuesta a quimioterapia muy pobre. Se podrá probar con combinaciones tipo gastrointestinal (con 5Fu). No hay evidencia en su uso en forma adyuvante o neo-adyuvante.
- **Carcinoma epidermoide.** No responden a quimioterapia. No hay evidencia para su uso en forma adyuvante o neo-adyuvante.
- **Carcinoma de células pequeñas.** Podrán usarse combinaciones usadas en carcinoma de células pequeñas de pulmón incluso en forma adyuvante. Nivel de evidencia bajo.

## PRINCIPIOS DE QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA.

1. Se usa quimioterapia en
  - i. Enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable.
  - ii. Terapia adyuvante o neo-adyuvante en enfermedad de alto riesgo.
2. Se usa combinaciones de 2 y 3 medicamentos.
3. Los agentes a usar son combinaciones de
  - i. Cisplatino o carboplatino
  - ii. Taxanes
  - iii. Gemcitabina

La combinación con la cual hay más experiencia es M-VAC.

4. Se prefiere usar combinaciones de Gemcitabina+carboplatino o Taxanes en aquellos pacientes de alto riesgo de morbilidad:
  - i. Con co-morbilidad asociada
  - ii. Con estado funcional disminuido (ECOG 2).
  - iii. Fosfatasa alcalina elevada
  - iv. Deshidrogenasa láctica elevada.

## CAPÍTULO II

### ENFERMEDAD MALIGNA HEMATOLOGICA ADULTOS

#### DEFINICION DEL NIVEL DE EVIDENCIA

1. Existe consenso uniforme basado en evidencia de alto nivel de que la recomendación es apropiada
- 2A. Existe consenso uniforme aunque basado en evidencia de menor nivel de que la recomendación es apropiada
- 2B. No existe consenso uniforme, aunque no hay desacuerdo importante de que la recomendación es apropiada. Son recomendaciones basadas en evidencia de menor nivel
3. Existe desacuerdo en cuanto a lo apropiado de la recomendación

#### LEUCEMIA AGUDA NO LINFOCÍTICA

La leucemia aguda no linfocítica es un trastorno mieloproliferativo clonal caracterizado por la proliferación anormal de mieloblastos que limitan la función medular normal. Esta población debe estar presente en la medula en más del 20% de las células y se clasifica según su capacidad de maduración y de diferenciación. Se han definido ocho categorías según la clasificación Franco Americana:

M0 Leucemia Indiferenciada

M1 Leucemia mieloblástica sin maduración

M2 Leucemia mieloblástica con maduración

M3 Leucemia promielocítica

M4 Leucemia mielomonocítica aguda

M4Eo Leucemia mielomonocítica con eosinofilia

M5 Leucemia monoblástica

A Pobremente diferenciada

B Bien diferenciada

M6 Eritroleucemia

M7 Leucemia megacarioblástica

## DIAGNOSTICO Y EVALUACION

La evaluación inicial debe incluir al menos:

1. Historia clínica y examen físico
2. Hemograma
3. Coagulación: TP, TTP, fibrinógeno, productos de degradación y/o dímeros D
4. Aspirado de médula ósea
5. Inmunofenotipo positivo para más de dos marcadores mieloides y menos de dos marcadores linfoides y/o alguno de los siguientes positivos: peroxidasa, sudán negro o esterasas.

Es deseable realizar un estudio citogenético para completar la clasificación y el pronóstico.

Se consideran factores de buen pronóstico

- Edad < 60 años.
- Leucocitos < 30 000/m l.
- Cariotipo favorable: inv (16), t (8;21), t (15;17).

Se consideran factores de mal pronóstico:

- Leucocitos > 30 000/m l.
- Quimioterapia o radioterapia previas.
- Leucemia secundaria a un síndrome mielodisplásico o mieloproliferativo.
- Cariotipo desfavorable: -5/del (5q), -7/del (7q), inv (3q), trisomía 8, del (9q), t (4;11), t (9;11), t (11;19) t (6;9), t (9;22), alteración 11q o alteraciones complejas (más de tres).
- Ausencia de remisión con la primera inducción.

## TRATAMIENTO

El tratamiento debe incluir al menos un ciclo de inducción y dos de consolidación

INDUCCIÓN (Nivel de evidencia 2B)

Droga	Dosis	Vía	Días
Idarrubicina	10-12 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	1, 2, 3
Ara-C	200 mg/m <sup>2</sup> /d	IV infusión de 24 hrs	1-7

En el día 14 se efectuará un aspirado de médula ósea y se procederá de la siguiente manera:

- a. Si hay menos de un 5% de blastos se espera a la recuperación y se pasa a la fase de consolidación.
- b. Si hay más de un 5% de blastos se dará un segundo ciclo de inducción.
- c. Si la medula ósea está hemodiluida y con menos de un 5% de blastos se repetirá el procedimiento una semana después y se procederá según el resultado.

## SEGUNDO CICLO DE INDUCCIÓN (Nivel de evidencia 2B)

Se aplicará sin esperar la recuperación en aquellos pacientes que no alcanzaron una remisión con el primero

Droga	Dosis	Vía	Días
Idarrubicina	10-12 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	15, 16
Ara-C	200 mg/m <sup>2</sup> /d	IV infusión de 24 hrs	15-19

## CONSOLIDACIÓN

Para iniciar cada consolidación el paciente debe tener:

1. Ausencia de infección y mucositis
2. Neutrófilos > 1500/m l
3. Plaquetas > 100 000/m l
4. Porcentaje de blastos en la medula ósea < 5%

Se puede utilizar una de las siguientes alternativas para cada consolidación:

Droga	Dosis	Vía	Días
<b>Dosis Intermedias de Ara-C (Nivel de evidencia 2A)</b>			
Idarrubicina	10-12 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	4, 5, 6
Ara-C	500 mg/m <sup>2</sup> /d	IV infusión de 2 hrs 1-6	
Idarrubicina	10-12 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	5, 6, 7
Ara-C	1.0 gr/m <sup>2</sup> /d	IV infusión de 2 hrs 1-4	
<b>Dosis Altas de Ara-C (Nivel de evidencia 2A)</b>			
Idarrubicina	10-12 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	1
Ara-C		3gr/m <sup>2</sup> /12 hrs IV infusión de 2 hrs 2, 4, 6	
Ara-C	1.5 gr/ m <sup>2</sup> /12 hrs IV infusión de 2 hrs 1-6		

Pacientes mayores de 65 años o con comorbilidad asociada puede considerarse el siguiente esquema de tratamiento:

## INDUCCIÓN

Droga	Dosis	Vía	Días
Idarrubicina	10-12 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	1,2
Ara-C	100-200 mg/m <sup>2</sup> /d	IV infusión de 24 hrs	01-may

## CONSOLIDACIÓN

Ara-C	1.5 gr/ m <sup>2</sup> /d	IV infusión de 2 hrs	1-6
-------	---------------------------	----------------------	-----

## NOTAS

- Pacientes no tributarios a ninguno de estos tratamientos deben recibir tratamiento paliativo.
- La idarrubicina puede ser sustituida por epirrubicina a una dosis de 45 mg/m<sup>2</sup>.
- **Debe investigarse la elegibilidad para trasplante de células madre en aquellos pacientes de mal Pronóstico o en segunda remisión (Nivel de evidencia 2A)**
- El uso de factores de crecimiento puede considerarse durante el tratamiento de consolidación.
- La profilaxis de infecciones debe realizarse según los protocolos de cada institución
- Todos los pacientes deben recibir productos sanguíneos irradiados y filtrados durante el período de aplasia.

## LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

### INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda de Promielocitos (LAP) es una variante de la leucemia aguda no linfocítica, que morfológicamente se caracteriza por la presencia de promielocitos anormales con gránulos gruesos que ocultan el detalle normal del núcleo y con múltiples cuerpos de Auer que forman empalizada, aunque hay una variante agranular.

Desde el punto de vista citogenético se caracteriza por la presencia de la translocación 15;17 que involucra los receptores nucleares derivados del ácido retinoico. Asimismo se han descrito otras variantes de esta translocación, t (5;17) y t (11;17) que le confieren resistencia al ATRA.

### TRATAMIENTO

#### INDUCCIÓN

- ATRA 25-45 mg/m<sup>2</sup>/ TID, hasta un máximo de 28 días (Nivel de evidencia 1).
- Se adicionará idarrubicina 10-12 mg/m<sup>2</sup>/ días alternos; 4 dosis a los 7 días o bien si los leucocitos aumentan a más de 5000/mm<sup>3</sup> al 5º ó 10º día de tratamiento. (Nivel de evidencia 1).
- El hemograma y las pruebas de coagulación deben controlarse los días 5 y 10.

Los pacientes con leucocitosis recibirán dexametasona 10 mg c/12 hrs hasta la resolución de la misma.

## CONSOLIDACIÓN

### **Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup>/ d; Día 1-3; 3 ciclos (Nivel de evidencia 1).**

#### Alternativas

I

darrubicina	5 mg/m <sup>2</sup> / d	Día 1-4
Epirubicina	50-60 mg/m <sup>2</sup> / d;	Día 1-4;
Idarrubicina	12 mg/m <sup>2</sup> / d;	Día 1;
Mitoxantrona	10 mg/m <sup>2</sup> / d;	Día1-5;
Ara-C	3 gr/m <sup>2</sup> en 2 hrs c/12 hrs	Días 1, 3, 5

#### MANTENIMIENTO (Nivel de evidencia 1)

ATRA 45 mg/m <sup>2</sup> / d	Día 1-14 cada 3 meses
6-mercaptopurina 100 mg/m <sup>2</sup> / d	Continuo durante dos años
Metotrexate 10 mg/m <sup>2</sup> / semana	Continuo durante 2 años

#### SEGUIMIENTO

- Médula ósea y hemograma al inicio del tratamiento y cada ciclo de consolidación
- Aquellos pacientes que no estén en remisión al día 28 deben ser tratados con el protocolo de inducción de leucemia aguda no linfocítica
- PCR y anormalidades cromosómicas cada 6 meses durante 2 años si hay disponibilidad.

#### RECAÍDA

### **Trióxido de arsénico 0.15 mg/kg/día (Nivel de evidencia 2A).**

Días 1-5 (lunes a viernes) hasta lograr la 2<sup>a</sup> remisión y posteriormente Transplante Alogénico ó Autólogo con PCR negativa.

#### LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA

#### INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica aguda es una enfermedad clonal de progenitores linfoides B o T. Es una enfermedad más frecuente en niños, pero puede presentarse a cualquier edad. En adultos se obtienen porcentajes de remisión que oscilan entre el 70 y 90% y una sobrevida libre de enfermedad prolongada entre el 30 y 40%.

#### DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

El diagnóstico se establece con una médula ósea con más del 30% de linfoblastos, definidos mediante morfología, citoquímica y citometría de flujo.

Efectuado el diagnóstico se evaluará cada caso con los siguientes parámetros:

1. Historia clínica y examen físico con especial atención al estado funcional, la presencia de adenopatías, hepato y/o esplenomegalia, manifestaciones del SNC y exploración testicular.
2. Pruebas de función renal y hepática, deshidrogenasa láctica y determinación de ácido úrico.
3. Estudios citoquímicos de los blastos: coloraciones de PAS, peroxidasa, Sudan, clorobutiratoesterasas, fosfatasa ácida.
4. Determinación del inmunofenotipo
5. Cariotipo si está disponible

Se han señalado diversos factores que permiten predecir el pronóstico.

Se consideran factores de mal pronóstico:

Edad =60 años

Leucocitos > 30 000/mm<sup>3</sup>

Traslocaciones: t (9;22), t (4;11), t (8;14)

Trisomía 8

Inmunofenotipo de célula B madura o precursores pre B

Remisión tardía (4-6 semanas)

Se consideran factores de buen pronóstico:

Masa mediastinal

Hiperploidía

Inmunofenotipo T

## **TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO**

### **TRATAMIENTO DE APOYO**

Alopurinol 300 mg por día para prevenir hiperuricemia.

Hidratación con alcalinización de la orina, si hay datos de síndrome de lisis tumoral o leucocitosis muy importante.

Uso de trimetopin sulfametoxazol para prevenir infección con *neumocistis carinii* durante el tratamiento de inducción.

## INDUCCION DE REMISION (4-6 semanas)

Droga	Dosis	Vía	Días
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup> /d	VO	ene-28
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)	IV	8, 15, 22. y 28
Epirubicina	30 mg/m <sup>2</sup>	IV	8, 15, 22. y 28
Asparginasa	10.000 U 3 dosis/sem (9 dosis)	IM	inicia día 16
Terapia triple		Intratecal	1 y 22

La terapia triple intratecal incluye los siguientes medicamentos, preparados juntos en un volumen de 10-15 ml: metotrexate 12-15 mg,

ara-c 40 mg

hidrocortisona 15-100 mg o dexametasona 5 mg

Si a las 4 semanas no se obtiene la remisión, dar dos dosis semanales adicionales de vincristina y epirubicina.

## INTENSIFICACION

Inicia al demostrarse la remisión y después de la recuperación hematológica:

Droga	Dosis	Vía	Días
Ciclofosfamida	1000 mg/m <sup>2</sup>	IV	1
Terapia triple		Intratecal	1
Ara-C	75 mg/m <sup>2</sup> /d x 4 días	SC	1-4, 8-11, 15-18, 22-25
6 mercaptopurina	60 mg/m <sup>2</sup>	VO	1-28

## MANTENIMIENTO INTERMEDIO

Esta fase debe iniciar cuando el paciente tenga: Leucocitos > 3000/m l

Plaquetas > 100 000/m l

Droga	Dosis	Vía	Días
6 mercaptopurina	60 mg/m <sup>2</sup>	VO	1-60
Metotrexate	200 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 15, 30, 45
Metotrexate	800 mg/m <sup>2</sup> (infusión de 24 hrs)	IV	1, 15, 30, 45
Terapia triple		Intratecal	1, 15, 30, 45

Debe administrarse rescate con leucovorín iniciando 36 hrs después del inicio del metotrexate

## REINDUCCION

Droga	Dosis	Vía	Días
Dexametasona	10 mg/m <sup>2</sup>	VO	01-jul
	8 mg/m <sup>2</sup>	VO	ago-14
	6 mg/m <sup>2</sup>	VO	15 - 21
	4 mg/m <sup>2</sup>	VO	22 - 28
luego disminuir dosis c /3 días a la mitad, hasta suspender			
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)	IV	1, 8, 15, 22, 28
Epirubicina	30 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 8, 15, 22, 28
Asparginasa	10.000 U (2 veces/sem)	IM 4	dosis Inicia el día 2

Cuando el paciente tenga: leucocitos > 3000/m l y plaquetas > 100 000/m l continuará con

Droga	Dosis	Vía	Días
Ciclofosfamida	1000 mg/m <sup>2</sup>	IV	1
Terapia triple		Intratecal	1
Ara-c	75 mg/m <sup>2</sup> /d x4 días	SC	1-4, 8-11
6 mercaptopurina	60 mg/m <sup>2</sup>	VO	1-15

## MANTENIMIENTO

Al recuperarse iniciar el mantenimiento el cual dura 18 meses.

Droga	Dosis	Vía	Días
6 mercaptopurina	60 mg /m <sup>2</sup>	VO	diario
Metotrexate	20 mg /m <sup>2</sup>	VO	cada semana
Refuerzos cada tres meses:			
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg)	IV	1
Prednisona	40 mg /m <sup>2</sup>	VO	1-7
Terapia triple	Intratecal	1	

Se debe considerar la posibilidad de trasplante alogénico en individuos que estén en segunda remisión.

## LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÓNICA

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad mieloproliferativa clonal que resulta de la transformación maligna de la célula madre hematopoyética y produce hiperplasia mieloide con leucocitosis, esplenomegalia con o sin hepatomegalia. La translocación 9;22 se presenta en más 95% de los pacientes con esta entidad. Dicha mutación produce la fusión de los genes BCR-ABL lo cual codifica para una tirosin quinasa que resulta fundamental en la patogénesis de la enfermedad.

## DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

La evaluación inicial debe incluir:

1. Historia clínica y examen físico completos
2. Hemograma
3. Fosfatasa alcalina leucocitaria
4. Aspirado de médula ósea con biopsia
5. Cariotipo
6. PCR o FISH si están disponibles

## SEGUIMIENTO

La respuesta al tratamiento puede medirse como sigue

- a. Respuesta hematológica: desaparición de la esplenomegalia asociada a normalización del hemograma, plaquetas menores de 450 000/mm, leucocitos menores de 10 000/mm y sin células inmaduras en el frotis de sangre periférica.
- b. Respuesta citogenética: se clasifica según el grado de supresión del cromosoma Filadelfia. Esta puede ser completa (Ph=0%), parcial (Ph 1-34%) o menor (Ph 35-90%). Una respuesta citogenética mayor es aquella completa o parcial.
- c. Respuesta molecular: definida por la ausencia de la proteína de fusión mediante PCR o FISH. Se cuantifica de la misma forma que la citogenética.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la fase crónica debe hacerse de la siguiente forma:

- a. Se debe considerar para trasplante alérgico de células madre a los pacientes menores de 40 años con un donador HLA compatible. Los candidatos que cumplan con los criterios de elegibilidad del centro respectivo se orientarán hacia este procedimiento y el tratamiento previo se realizará con hidroxurea 1-6 gr/d. Idealmente el trasplante deberá realizarse antes del primer año de evolución de la enfermedad (Nivel de evidencia 2A).
- b. Los pacientes que no son candidatos a trasplante recibirán mesilato de imatinib a una dosis inicial de 400 mg/d y a evaluar según la evolución (Nivel de evidencia 2A). En este caso la evaluación deberá hacerse mediante hemograma, y cariotipo y/o pruebas moleculares al menos cada seis meses. El tratamiento posterior se definirá de la siguiente forma:  
Evaluación de la respuesta citogenética o molecular a los seis meses:  
Respuesta completa: se continúa con imatinib a la misma dosis  
Respuesta parcial: se continúa con imatinib a la misma dosis.  
Respuesta menor: se aumenta la dosis a 600-800 mg/d  
Sin respuesta: recibirán tratamiento alternativo
- c. Evaluación de la respuesta citogenética o molecular a los doce meses:  
Respuesta completa: se continúa con imatinib a igual dosis

- d. Todos los que no hayan obtenido una respuesta completa recibirán tratamiento alternativo.

Todos los pacientes en quienes se presente recaída o progresión de la enfermedad después de una respuesta inicial recibirán tratamiento alternativo de acuerdo a la situación.

- e. Los pacientes que tengan contraindicación para recibir imatinib o que no reúnan condiciones adecuadas para trasplante podrán recibir alguna de las siguientes alternativas:

**Hidroxiurea:** 1-6 g por día según el nivel de leucocitos. Cuando los conteos de leucocitos sean cercanos a los 20 000/ul se puede continuar con dosis de 1-2 g por día. El tratamiento se debe discontinuar si los leucocitos son inferiores a 5000/ul.

**Busulfán:** 4-6 mg por día según el nivel inicial de leucocitos. Cuando los niveles de leucocitos sean cercanos a los 20 000/mm, la dosis puede reducirse a 1-2 mg por día y debe controlarse cada mes.

**Interferón a** después de la disminución inicial de los conteos de leucocitos con hidroxiurea o busulfán. Es recomendable iniciar el tratamiento a dosis bajas y aumentarla cada semana con el fin de evitar los efectos secundarios tempranos. Se debe iniciar con 3 000 000 u por vía subcutánea o intramuscular cada día durante 6 meses y realizar después de estos 6 meses, un cariotipo. Si se obtiene una respuesta citogenética, se debe continuar con tratamiento de mantenimiento (3 000 000 U/m<sup>2</sup> 3 veces por semana). Si no ha habido respuesta, es recomendable sustituir el tratamiento.

## LINFOMA DE HODGKIN

La enfermedad de Hodgkin es una neoplasia de origen linfoide, definida por la presencia de células de Reed Sternberg o alguna variante morfológica relacionada. Se han definido dos grupos básicos: la variante nodular con predominio de linfocitos y el linfoma de Hodgkin clásico. Este último se subdivide en cuatro subgrupos histológicos básicos según la proporción de linfocitos y células de Reed Sternberg, grado de fibrosis y morfología: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocítica.

El manejo de esta enfermedad ha evolucionado notablemente durante las últimas décadas y los avances en el tratamiento y la sobrevida han sido debidos principalmente a un mejor estadiaje que permita descubrir la enfermedad oculta y la optimización del uso de radioterapia, quimioterapia y la terapia de combinación.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere una biopsia excisional o incisional según sea el caso con la correspondiente inmunohistoquímica cuando el caso lo amerite.

## EVALUACIÓN

Será necesario para todo paciente:

- a. Historia clínica completa con énfasis en el tiempo de evolución, la presencia de síntomas B y la definición del estado funcional.
- b. Examen físico con énfasis en la descripción y medición de las adenopatías o masas palpables y la medición del bazo e hígado y la exploración del anillo de Waldeyer.
- c. Los exámenes de laboratorio de rutina deben incluir: Hemograma completo, pruebas de función renal y hepática, ácido úrico, deshidrogemasa láctica, albúmina, velocidad de eritrosedimentación.
- d. Biopsia de la médula ósea. No es necesario tomarla en pacientes jóvenes con enfermedad en estadio clínico I o II sin síntomas B.
- e. Los estudios radiológicos básicos son:
- f. Radiografía de tórax postero anterior y lateral.
- g. TAC de tórax cuando se detectan alteraciones en la radiografía de tórax.
- h. TAC o ultrasonido de abdomen midiendo el tamaño tumoral.
- i. Gammagrafía con galio: es especialmente útil cuando hay controversia en los estudios radiológicos. También es útil en el seguimiento de la enfermedad, en cuyo caso un estudio inicial permitirá la comparación al evaluar la respuesta al tratamiento y la evolución.

Estudios adicionales de laboratorio:

1. Serología: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Hepatitis A, B, C, citomegalovirus, virus Epstein Barr.
2. Cuantificación de inmunoglobulinas.

Procedimientos que pueden ser necesarios en situaciones especiales:

1. TAC de cuello.
2. Resonancia magnética: indicada cuando se sospecha infiltración epidural.

## ESTADIAJE

Se utilizará la siguiente clasificación para efectos de estadiaje en el Linfoma de Hodgkin:

Estadio I Compromiso de una sola región ganglionar o estructura linfoide (Ej: bazo, timo, anillo de Waldeyer) o de un solo sitio extralinfático.

Estadio II Compromiso de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II); o compromiso localizado por contiguidad de una sola estructura nodal y region linfoide del mismo lado del diafragma (II E).

Estadio III Compromiso de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III), lo cual también puede ir acompañado por infiltración del bazo (IIIS), de un solo sitio extranodal (IIIE) o de ambos (IIISE).

Estadio IV Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extranodales con o sin afección linfoide asociada.

## Designaciones aplicables a cualquier estadio

A Sin síntomas

B Fiebre (temperatura  $>38^{\circ}$ ), sudoración nocturna o pérdida de peso  $>$  al 10% del peso no explicable mediante otra causa y durante los seis meses previos.

X Enfermedad Bulky: ensanchamiento del mediastino mayor a un tercio del diámetro interno transversal del tórax a nivel de T5-T6 en una radiografía o una tumoración nodal de diámetro máximo  $>$  10cm.

E Infiltración de un solo sitio extranodal contiguo o próximo al sitio nodal.

A partir de la evaluación inicial se puede clasificar la enfermedad según el riesgo:

**ENFERMEDAD TEMPRANA:** incluye los estadios IA, IB, IIA

Riesgo Bajo: sin factores de riesgo

Riesgo Alto: incluye la presencia de uno de los siguientes factores:

Compromiso de tres o más sitios

Velocidad de eritrosedimentación elevada:  $>50$  mm/hr sin síntomas B

o  $>$  30 mm/hr con síntomas B.

Compromiso extranodal

Enfermedad Bulky mediastinal

**ENFERMEDAD AVANZADA:** estadios IIB, III y IV

Se evalúan los siguientes factores:

Edad mayor de 45 años

Género masculino

Estadio IV

Hemoglobina  $<$  10.5 gr/dl

Leucocitos  $>$  15 000/m<sup>3</sup>

Linfocitos  $<$  600 ó  $<$  8%

Albúmina  $<$  4.0 gr/dl

Riesgo Estándar: dos o menos factores presentes

Alto Riesgo: más de tres factores presentes.

## TRATAMIENTO

1. La variedad nodular con predominio de linfocitos estadio IA puede tratarse con radioterapia a campo comprometido (Nivel de evidencia 2A).
2. Enfermedad temprana con riesgo bajo: cuatro ciclos de quimioterapia más radioterapia a campo comprometido (Nivel de evidencia 1).
3. Enfermedad temprana con riesgo alto y enfermedad avanzada: 6-8 ciclos de EBVD (mínimo 6 o hasta remisión completa más dos) (Nivel de evidencia 1).
4. Tumoración “bulky”: 6 ciclos de EBVD y radioterapia a la zona “bulky” (Nivel de evidencia 2A).
5. En los pacientes con enfermedad avanzada de alto riesgo se evaluará como alternativa, el tratamiento con BEACOPP.

## ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Los esquemas de tratamiento recomendados son los siguientes:

### EBVD (ciclos cada 28 días)

Droga	Dosis	Días	Vía
Epirrubicina	25 mg x m <sup>2</sup>	1 y 14	IV
Bleomicina	20 mg x m <sup>2</sup>	1 y 14	IV
Vinblastina	6 mg x m <sup>2</sup>	1 y 14	IV
DTIC	375 mg x m <sup>2</sup>	1 y 14	IV

### COPP

Droga	Dosis	Días	Vía
Ciclofosfamida	600 mg x m <sup>2</sup>	1 y 8	IV
Vincristina	1.5 mg x m <sup>2</sup>	1 y 8	IV
Procarbicina	100 mg x m <sup>2</sup>	1 al 14	VO
Prednisolona	40 mg x m <sup>2</sup>	1 al 14	VO

### BEACOPP Dosis Escaladas (ciclos cada 22 días)

Droga	Dosis	Días	Vía
Ciclofosfamida	1250mg/ m <sup>2</sup>	1	IV
Mesna	1250 mg/m <sup>2</sup>	1	IV
	400 mg	1, 8 hrs post	VO
Epirrubicina	35mg/ m <sup>2</sup>	1	IV
Etopósido	200mg/ m <sup>2</sup>	1-3	IV
Procarbazina	100mg/ m <sup>2</sup>	1-7	VO
Prednisolona	40mg/ m <sup>2</sup>	1-14	VO
Vincristina	1.4mg/ m <sup>2</sup> (max 2)	8	IV
Bleomicina	10 U/ m <sup>2</sup>	8	IV

Con este esquema es necesario el uso de factores de crecimiento (G-CSF o GM-CSF) a partir del día 8 y hasta obtener más de 1000 leucocitos/m l durante 3 días después del nadir. El siguiente ciclo de quimioterapia debe iniciarse al menos 48 horas después de la última dosis de factores de crecimiento.

## EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

Se utilizarán los siguientes criterios para evaluar la respuesta al tratamiento:

### Respuesta completa:

1. Desaparición de todos los síntomas y hallazgos clínicos y radiológicos.
2. Tumoración residual en estudios radiológicos (especialmente en mediastino) con biopsia y/o galio negativos.
3. Ausencia de evidencia de enfermedad y de síntomas B durante al menos tres meses.

### Respuesta parcial:

1. Reducción mayor al 50% del diámetro de más del 50% de las adenopatías o tumoraciones presentes al inicio del tratamiento.
2. Reducción de al menos el 25% de una tumoración mediastinal en su diámetro mayor.
3. Positividad persistente de los estudios con galio.

### Ausencia de respuesta:

Enfermedad que no llega a cumplir con los criterios para respuesta parcial.

### Enfermedad progresiva:

Progresión de la enfermedad durante el tratamiento o después de una respuesta parcial

### Recaída:

Reaparición de la enfermedad inicial después de una remisión completa de tres meses o mayor.

Tratamiento posterior a la evaluación inicial y seguimiento:

- Los pacientes tributarios a seis ciclos de quimioterapia deben ser evaluados al cuarto ciclo de tratamiento buscando enfermedad en sitios comprometidos inicialmente. Si cumplen criterios de remisión completa, se completa los seis ciclos. Si no hay respuesta, se cambia a tratamiento de segunda línea. Si la respuesta es parcial, se completa los seis ciclos y se revalora si está en remisión, se completará 8 ciclos.
- Las recaídas posteriores al año de remisión completa se pueden tratar nuevamente con EBVD o COPP y se evaluará la posibilidad de trasplante autólogo + irradiación local (Nivel de evidencia 2A).
- La enfermedad sin respuesta y las recaídas previas al año deben recibir tratamiento con un esquema de segunda línea y trasplante autólogo de células madre más radioterapia locoregional si cumplen con los criterios para realizar el procedimiento (Nivel de evidencia 1).

## LINFOMA NO HODGKIN

El linfoma no Hodgkin incluye una amplia variedad de neoplasias de origen linfoide

De tipo T o B cuyas características clínicas, evolución y tratamiento, depende del tipo histológico, marcadores moleculares y factores propios del paciente.

Se utilizará como base la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, la cual se complementa con la REAL.

Se excluyen de este capítulo las leucemias las cuales se tratan en capítulos aparte.

Los aspectos comunes para el diagnóstico, la evaluación y el estadiaje de se presentarán en el apartado <sup>2</sup> Generalidades<sup>2</sup> y aquellos datos específicos para algunos se agregarán en los apartados correspondientes.

### GENERALIDADES

#### **Diagnóstico**

El diagnóstico requiere un biopsia excisional o incisional según sea el caso y la correspondiente inmunohistoquímica cuando el caso lo amerite.

Excepcionalmente una biopsia por aspiración o la citometría de flujo pueden ser diagnósticas. Esto incluye la transformación de un linfoma indolente o algunos casos de linfoma de Burkitt.

#### **Evaluación**

Será necesario para todo paciente:

1. Historia clínica completa con énfasis en el tiempo de evolución y la presencia de síntomas B y estado funcional.
2. Examen físico con énfasis en la descripción y medición de las adenopatías o masas palpables y la medición del bazo e hígado y la exploración del anillo de Waldeyer, mamas y testículos.
3. Los exámenes de laboratorio de rutina deben incluir: Hemograma completo, ácido úrico, pruebas de función hepática y renal, deshidrogenasa láctica y b<sub>2</sub> microglobulina.
4. Los estudios de gabinete básicos son la radiografía de tórax (PA y lateral) y la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis. El ultrasonido puede sustituir a la TAC en la evaluación de la enfermedad infradiafragmática.
5. Aspirado y biopsia de la médula ósea. La biopsia debe ser mayor de 2 cm o bilateral.

#### **Estudios adicionales de laboratorio:**

1. **Serología: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Hepatitis A, B, C,**
2. **citomegalovirus, virus Epstein Barr y HTLV I.**

## Cuantificación de inmunoglobulinas

Algunos estudios especiales pueden ser necesarios en determinados casos:

1. Gammagrafía con galio.
2. TAC de cráneo, citología del líquido cefalorraquídeo, resonancia magnética, cuando se encuentre síntomas neurológicos o sea alto el riesgo de infiltración del sistema nervioso central o la clínica lo sugiera.
3. Es necesario realizar estudios endoscópicos con mapeo o estudios radiológicos contrastados para evaluar el tracto gastrointestinal en los casos de linfomas intestinales o gástricos.

## Estadíaaje

Se utilizará la siguiente clasificación para efectos de estadíaaje en el Linfoma no Hodgkin:

Estadio I Compromiso de una sola región ganglionar o estructura linfoide (Ej: bazo, timo, anillo de Waldeyer) o de un solo sitio extralinfático.

Estadio II Compromiso de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II); o compromiso localizado por contiguidad de una sola estructura nodal y region linfoide del mismo lado del diafragma (II E).

Estadio III Compromiso de regions ganglionares en ambos lados del diafragma (III), lo cual también puede ir acompañado por infiltración del bazo (IIIS), de un solo sitio extranodal (IIIE) o de ambos (IIISE).

Estadio IV Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extranodales con o sin afección linfoide asociada.

## Designaciones aplicables a cualquier estadio

A Sin síntomas

B Fiebre (temperatura  $>38^{\circ}$ ), sudoración nocturna, pérdida de peso  $>$  al 10% del peso no explicable mediante otra causa y durante los seis meses previos.

X Enfermedad Bulky: ensanchamiento del mediastino mayor a un tercio del diámetro interno transverso del tórax a nivel de T5-T6 en una radiografía o una tumoración nodal de diámetro máximo  $>$  10cm.

E Infiltración de un solo sitio extranodal contiguo o próximo al sitio nodal.

## **LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES**

El linfoma difuso de células grandes incluye una amplia variedad de linfomas agresivos. Para efectos de tratamiento y evaluación se incluirán en esta categoría las siguientes variedades:

Linfoma de células grandes inmunoblástico.

Linfoma difuso de células grandes

Linfoma mixto, folicular y difuso

Linfoma folicular con predominio de células grandes (grado 3)

Factores de Pronóstico

La evaluación de los factores pronósticos debe hacerse mediante el Índice Internacional de Pronóstico (IPI)

Parámetro Edad: mayor de 60.

Deshidrogenasa láctica más de una vez lo normal

Condición general (ECOG) 2-4

Estadio III o IV

Compromiso extranodal de dos o más sitios

Cada uno de los parámetros presentes significa un punto

El Índice Internacional de Pronóstico está constituido por la sumatoria de todos los puntos

Bajo 0-1

Bajo intermedio 2

Alto Intermedio 3

Alto 4-5

Clasificación simplificada del IPI

Menores de 60 años

Riesgo Bajo 0-1

Riesgo Alto 2-3

Mayores de 60 años

Riesgo Bajo 0-2

Riesgo Alto 3-5

## Tratamiento

Los linfomas difusos de células grandes deben recibir esquemas de quimioterapia que tengan derivados de antraciclinas. Son equivalentes el CHOP y el ProMACE-CytaBOM.

### Estadio I-II

1. Los pacientes con enfermedad temprana (I-II), de buen pronóstico y sin lesiones “bulky” deben recibir seis ciclos de CHOP o tres o cuatro ciclos de CHOP y luego radioterapia. (Nivel de evidencia 1).
2. Los pacientes con IPI de mal pronóstico deben recibir seis a ocho ciclos de CHOP seguido por radioterapia locoregional (Nivel de evidencia 2a).
3. Los pacientes con tumoración “Bulky” deben recibir 6-8 ciclos de CHOP seguido por radioterapia locoregional (Nivel de evidencia 1).

### Estadio III-IV

1. El enfermo debe recibir entre 6 y 8 ciclos de CHOP según la respuesta (Nivel de evidencia 1).
2. Se recomienda el uso de Rituximab a una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> el primer día de cada ciclo para aquellos pacientes mayores de sesenta años. (Nivel de evidencia 1) y podrá ser discutido su uso en menores de 60 años.

### CHOP

Droga	Dosis por m <sup>2</sup>	Vía	Días
Ciclofosfamida	750 mg	IV	1
Epirubicina	50 mg	IV	1
Vincristina	1.4 mg	IV	1
Prednisona	100 mg diarios	VO	1 a 5
Repetir c/21-28días			

### Promace-CytaBom

Droga	Dosis por m <sup>2</sup>	Vía	Días
Prednisona	60 mg x m <sup>2</sup>	Vo	1-14
Epirubicina	25 mg x m <sup>2</sup>	IV	1
Ciclofosfamida	650 mg x m <sup>2</sup>	IV	1
Etopósido	120 mg x m <sup>2</sup>	IV	1
Citarabina	300 mg x m <sup>2</sup>	IV	8
Bleomicina	5 mg x m <sup>2</sup>	IV	8
Vincristina	1.4 mg x m <sup>2</sup>	IV	8
Metotrexate	120 mg x m <sup>2</sup>	IV	8

Repetir Cada 21 días.

## Tratamiento Adicional

1. Aquellos pacientes con dificultad para recuperarse de la neutropenia pueden recibir Filgrastim con el fin de no retrasar los ciclos siguientes.
2. La eritropoyetina SC a una dosis de 45 000 U/sem o 15 000 U tres veces por semana puede utilizarse en los pacientes con anemia sintomática atribuible a la quimioterapia. (Nivel de evidencia 2A)
3. El trasplante de células progenitoras deberá considerarse en pacientes con linfomas con recaídas quimiosensibles (Nivel de evidencia 1 para el trasplante autólogo).

## Evaluación y seguimiento

Se utilizarán los siguientes criterios para evaluar la respuesta al tratamiento:

### Respuesta completa:

1. Desaparición de todos los síntomas y hallazgos clínicos y radiológicos
2. Tumoración residual en estudios radiológicos (especialmente en mediastino) con biopsia y/o galio negativos
3. Ausencia de evidencia de enfermedad y de síntomas B durante al menos tres meses.

### Respuesta parcial:

1. Reducción mayor al 50% del diámetro de más del 50% de las adenopatías o tumoraciones presentes al inicio del tratamiento.
2. Reducción de al menos el 25% de una tumoración mediastinal en su diámetro mayor.
3. Positividad persistente de los estudios con galio.

### Ausencia de respuesta:

Enfermedad que no llega a cumplir con los criterios para respuesta parcial.

### Enfermedad progresiva:

Progresión de la enfermedad durante el tratamiento o después de una respuesta parcial

### Recaída:

Reaparición de la enfermedad inicial después de una remisión completa de tres meses o mayor.

Todo paciente con enfermedad avanzada debe ser reevaluado después del cuarto ciclo:

- a. Si está en remisión completa, se dan seis ciclos.
- b. Si la respuesta es parcial, se debe completar seis ciclos y luego evaluar nuevamente. Si en ese momento está en remisión completa, debe completarse dos ciclos más.

## LINFOMA DEL MANTO

### Diagnóstico, Evaluación y Estadaje

Como descrito en Generalidades

La mayoría de los pacientes tiene enfermedad sistémica con infiltración medular con o sin células malignas circulantes. Por este motivo la evaluación de la médula ósea y sangre periférica son de especial importancia.

Es frecuente la infiltración del tracto digestivo, por lo que debe evaluarse en pacientes con guayacos positivos o síntomas digestivos.

### Tratamiento

1. Aquellos pacientes con enfermedad localizada podrán recibir quimioterapia combinada (ver linfoma difuso de células grandes) o radioterapia local (Nivel de evidencia 2A).
2. Los pacientes con enfermedad avanzada deben recibir quimioterapia combinada (Nivel de evidencia 2A)
3. El trasplante de células madre debe ser considerado en pacientes con una condición adecuada (Nivel de evidencia 2A).

### Evaluación de la respuesta

Se utilizarán los siguientes criterios para evaluar la respuesta al tratamiento:

#### Respuesta completa:

1. Desaparición de todos los síntomas y hallazgos clínicos y radiológicos.
2. Tumoración residual en estudios radiológicos (especialmente en mediastino) con biopsia y/o galio negativos.
3. Ausencia de evidencia de enfermedad y de síntomas B durante al menos tres meses.

#### Respuesta parcial:

1. Reducción mayor al 50% del diámetro de más del 50% de las adenopatías o tumoraciones presentes al inicio del tratamiento.
2. Reducción de al menos el 25% de una tumoración mediastinal en su diámetro mayor.
3. Positividad persistente de los estudios con galio.

#### Ausencia de respuesta:

Enfermedad que no llega a cumplir con los criterios para respuesta parcial.

#### Enfermedad progresiva:

Progresión de la enfermedad durante el tratamiento o después de una respuesta parcial

#### Recaída:

Reaparición de la enfermedad inicial después de una remisión completa de tres meses o mayor.

## LINFOMA FOLICULAR

### Diagnostico, Evaluación y Estadiaje

Como descrito en Generalidades

Tratamiento

#### Estadios I o II sin tumoración bulky

1. Radioterapia local con o sin quimioterapia (Nivel de evidencia 2B)
2. Se observará únicamente aquellos pacientes en quienes la radioterapia representa un mayor riesgo que el beneficio potencial

#### Tumoración bulky o estadios III o IV

La decisión de iniciar el tratamiento se basa en la presencia de alguna de las siguientes indicaciones:

Aparición de síntomas atribuibles a la actividad de la enfermedad

Compromiso a órganos blanco

Citopenias secundarias a la actividad del linfoma

Tumoración bulky

Progresión continua durante más de seis meses

1. Se observará a aquellos pacientes sin indicación de tratamiento.
2. En pacientes con indicación de tratamiento se puede utilizar alguna de las siguientes opciones, todas con nivel de evidencia 2A:

Monoterapia con clorambucilo o fludarabina

Quimioterapia combinada

Rituximab con o sin quimioterapia

3. Puede considerarse la posibilidad de trasplante de células madre en los pacientes con respuesta parcial o completa al tratamiento y elegibles para dicho procedimiento (Nivel de evidencia 2A).

### Evaluación y seguimiento

Se utilizarán los siguientes criterios para evaluar la respuesta al tratamiento:

#### Respuesta completa:

4. Desaparición de todos los síntomas y hallazgos clínicos y radiológicos
5. Tumoración residual en estudios radiológicos (especialmente en mediastino) con biopsia y/o galio negativos

6. Ausencia de evidencia de enfermedad y de síntomas B durante al menos tres meses.

Respuesta parcial:

4. Reducción mayor al 50% del diámetro de más del 50% de las adenopatías o tumoraciones presentes al inicio del tratamiento.

5. Reducción de al menos el 25% de una tumoración mediastinal en su diámetro mayor.

6. Positividad persistente de los estudios con galio.

Ausencia de respuesta:

Enfermedad que no llega a cumplir con los criterios para respuesta parcial.

Enfermedad progresiva:

Progresión de la enfermedad durante el tratamiento o después de una respuesta parcial

Recaída:

Reaparición de la enfermedad inicial después de una remisión completa de tres meses o mayor.

## **LINFOMA TIPO MALT**

### **Diagnóstico, evaluación y estadiaje**

Como descrito en generalidades.

Es obligatoria la biosia endoscópica con mapeo de la zona afectada.

La evaluación del intestino delgado y el colon deben ser consideradas de acuerdo a la presentación.

Debe investigarse además la presencia de *Helicobacter pylori*

### **Tratamiento**

Linfoma MALT asociado a linfoma difuso de células grandes

Los pacientes con linfoma difuso de células grandes concomitante deberán ser tratados según el protocolo de este último.

Linfoma Gástrico Estadio IE o IIE

1. Pacientes positivos para *Helicobacter pylori* recibirán tratamiento de erradicación como terapia de elección (Nivel de evidencia 2A).
2. Los pacientes negativos para el *Helicobacter* recibirán radioterapia. También puede considerarse en pacientes positivos para el *Helicobacter* pero en estadio IIE (Nivel de evidencia 2A).

## Linfoma Gástrico Estadio III o IV

1. La decisión de iniciar el tratamiento se basa en la presencia de alguna de las siguientes indicaciones:

Aparición de síntomas atribuibles a la actividad de la enfermedad

Sangrado digestivo

Compromiso a órganos blanco

Tumoración bulky

Progresión continua durante más de seis meses.

2. Se observará a aquellos pacientes sin indicación de tratamiento.

3. En pacientes con indicación de tratamiento se puede utilizar alguna de las siguientes opciones, todas con nivel de evidencia 2A:

Monoterapia con clorambucilo o fludarabina.

Quimioterapia combinada con o sin rituximab.

Radioterapia locoregional en casos especiales.

## Linfoma MALT extragástrico

1. Los estadios IE-II pueden ser tratados con radioterapia locoregional (Nivel de evidencia 2A).

2. Los estadios III-IV serán tratados según el protocolo de linfoma folicular. (Nivel de evidencia 2A).

## *Evaluación y seguimiento*

1. Los pacientes que recibieron tratamiento de erradicación deben ser revaluados a los tres meses:

Remisión, Helicobacter (-) ® Observar

Remisión, Helicobacter (+) ® Tratamiento de erradicación alternativo.

Sin remisión, Helicobacter (-) ® Observación hasta un máximo de 18 meses.

Radioterapia si hay progresión o síntomas

Sin remisión, Helicobacter (+) ® Tratamiento de erradicación de segunda línea.

Radioterapia si hay progresión o síntomas.

2. Los pacientes con enfermedad avanzada deben ser re evaluados post tratamiento. Aquellos con evidencia de progresión deben recibir quimioterapia combinada que incluya antraciclina.

Puede considerarse la posibilidad de trasplante de células madre en aquellos pacientes con enfermedad quimiosensible y que reúnan las condiciones necesarias.

## LINFOMA LINFOCÍTICO

### Diagnóstico, Evaluación y Estadaje

Como descrito en Generalidades.

### Tratamiento

Debe ser tratado según el protocolo de leucemia linfocítica crónica.

## LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT

### Diagnóstico, Evaluación y Estadaje

Como descrito en Generalidades.

Es mandatorio realizar la serología por VIH y analizar el líquido cefalorraquídeo, a descartar infiltración meníngea.

Es recomendable realizar un cariotipo o estudios de biología molecular para demostrar alguna de las traslocaciones características (8;14).

### Tratamiento

Es mandatoria la prevención de lisis tumoral

El tratamiento debe incluir lo siguiente (Nivel de evidencia 2A):

Agentes alquilantes (régimen intensivo)

Antraciclinas

Altas dosis de metotrexate

Quimioterapia intratecal

Algunos ejemplos de estos esquemas son:

### Esquema 1

Ciclo 1

Droga	Dosis	Vía	Días
Ciclofosfamida	200 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	1-5
Prednisolona	60 mg/m <sup>2</sup> /d	VO	1-7

Ciclos 2, 4, 6

Droga	Dosis	Vía	Días
Ifosfamida	800/m <sup>2</sup> /día en 1 h	IV	1-5
Mesna	200/ m <sup>2</sup> a las 0, 4 y 8 hrs post ifosfamida	IV	0, 4 y 8h
Metotrexate	150 mg/ m <sup>2</sup> en 30 min		
luego 1.35 g/ m <sup>2</sup> en 23.5h	IV		
Leucovorín	50 mg/ m <sup>2</sup> 36h post MTX, luego 15mg/ m <sup>2</sup> c/6h	IV	
Vincristina	2 mg	IV	1
Ara-C	150mg/ m <sup>2</sup> infusión de 24 hrs	IV	4, 5
Etopósido	80mg/ m <sup>2</sup> en 1 hora	IV	4, 5
Dexametasona	10mg/ m <sup>2</sup>	VO	1-5
MTX- Ara-C Hidrocortisona	15mg-40mg		
50 mg			
	Intratecal	1	

Ciclos 3, 5, 7

Droga	Dosis	Vía	Días
Ciclofosfamida	200 mg/m <sup>2</sup> /día	IV	1- 5
Metotrexate	1.5g/ m <sup>2</sup> en infusión de 24 hrs	IV	
Leucovorín	50 mg/ m <sup>2</sup> 36h post MTX luego 15mg/ m <sup>2</sup> c/6h	IV	
VO			
Vincristina	2 mg	IV	1
Epirubicina	25 mg/ m <sup>2</sup>	IV	4, 5
Dexametasona	10mg/ m <sup>2</sup>	VO	1- 5
MTX Ara-C Hidrocortisona	15mg-40mg		
50 mg	Intratecal	1	

Los pacientes con infiltración del sistema nervioso central recibirán

2.400 cGy/ 12 sesiones después de completar el protocolo

**Esquema 2**

	Dosis	Vía	Día
Ciclofosfamida	1,2 mg /m <sup>2</sup>	IV	1
Farmorubicina	40 mg / m <sup>2</sup>	IV	1
Vincristina	1,4mg/m <sup>2</sup> max 2mg	IV	1
Prednisona	40mg/m <sup>2</sup> /d	VO	1 a 5
Metotrexate*	3,0gr/m <sup>2</sup> en 6 h	IV	10 (ciclos 1 a 5)
Ara-C-Dex-Mtx		Intratecal	1 y 10

\* Requiere rescate con leucovorín

6 a 8 ciclos cada 28 días.

Aquellos pacientes que no sean tributarios a recibir un esquema de corta duración y dosis intensivo podrán recibir como alternativa el **L 20** o tratamiento paliativo según el caso.

### Protocolo L20

#### Inducción

Droga	Dosis por m <sup>2</sup>	Vía	Días
Vincristina	2 mg (máx. 4 mg)	IV	1,8,15, 22, 29
Prednisona	60 mg (máx. 100 mg)	VO	28 días
Ciclofosfamida	1000 mg	IV	5
Epirubicina	20 mg	IV	23, 24, 25
Ciclofosfamida	600 mg	IV	10-21 días post 5ª dosis de VCR.
Epirubicina	30 mg	IV	10-21 días post 5ª dosis de VCR.
Tx intratecal*		IT	1, 15, 32

\*Terapia intratecal metotrexate 15 mg, hidrocortisona 15 mg., Ara-C 40 mg

Primera consolidación: inicia al momento de la recuperación hematológica de la inducción.

Droga	Dosis por m <sup>2</sup>	Vía	Días
Ara-C	25 mg (bolo), luego 200mg/d	IV (inf. 24 horas)	1-5
Epirubicina	50 mg	IV	1-3
Tx intratecal*		IT	1

#### Segunda consolidación

Droga	Dosis por m <sup>2</sup>	Vía	Días
Ara-C	200 mg	IV (inf 24 hrs)	1-4
Metotrexate	15 mg (máximo 25 mg)	Bolo	1-4
Asparinasa	20.000 unidades 6 dosis	IV en 1 hr	3/sem al terminar Ara-C
Tx intratecal*	Triple	IT	1
Ciclofosfamida (1000 mg si > 60 años)	1200 mg IV	Post recuperación medular	

## Mantenimiento

La primera secuencia inicia 3-4 semanas después de terminar la segunda consolidación.

Alternar las siguientes secuencias de tratamiento hasta completar 18 meses.

### Primera secuencia

Droga	Dosis	Vía	Días
Vincristina	2 mg/m <sup>2</sup> /d	IV	1, 7
Prednisona	50 mg/m <sup>2</sup> /d	VO	1-7
Epirubicina	60 mg /m <sup>2</sup>	IV	14
6-mercaptopurina	90 mg/m <sup>2</sup>	VO	28-56
Metotrexate	15 mg/m <sup>2</sup> c/sem	VO	Inicia 3 días después de la 6-MP (4 dosis)
Tx intratecal*		IT	28, 30
Dactinomicina	1000 ug/m <sup>2</sup>	IV	7-14 días después de terminar
metotrexate y 6-mercaptopurina			

### Segunda secuencia

Idéntica a la primera secuencia excepto por no tener epirubicina y utilizar una dosis de ciclofosfamida: 1000 mg/m<sup>2</sup> IV el día 14.

## LINFOMA LINFOBLÁSTICO

### Diagnóstico, Evaluación y Estadaje

Como descrito en Generalidades.

### Tratamiento

Debe ser tratado según el protocolo de leucemia linfocítica aguda.

## LINFOMA LINFOCÍTICO DE CELULAS PEQUEÑAS

### LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad proliferativa clonal caracterizada por la aparición de linfocitos B maduros CD 5+ y asociada a la aparición de adenopatías y la infiltración del hígado, bazo y médula ósea con la consiguiente insuficiencia mdular.

Tiene un curso variable, por lo que es necesario aún desarrollar mejores métodos para su clasificación. La enfermedad no requiere tratamiento si es estable, o tiene factores de pronósticos favorables. Sin embargo, en etapas más avanzadas sí lo requieren.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de leucemia linfocítica crónica requiere de la presencia de linfocitosis absoluta en la sangre periférica mayor de 5000/ul con linfocitos de aspecto maduro y el siguiente fenotipo inmunológico: CD5 +, CD23+, CD22 e inmunoglobulina de superficie (+) tenue.

Para el diagnóstico de la enfermedad localizada (linfoma linfocítico) es necesaria una biopsia excisional o incisional según sea el caso y la correspondiente inmunohistoquímica cuando el caso lo amerite.

## EVALUACIÓN

Será necesario para todo paciente:

6. Historia clínica completa con énfasis en el tiempo de evolución, la presencia de síntomas B y el estado funcional.
7. Examen físico con énfasis en la descripción y medición de las adenopatías o masas palpables, tamaño del bazo e hígado.
8. Los exámenes de laboratorio de rutina deben incluir: Hemograma completo, ácido úrico, pruebas de función hepática y renal, deshidrogemasa láctica, b<sub>2</sub> microglobulina, cuantificación de inmunoglobulinas y Coombs directo.
9. Los estudios de gabinete básicos son la radiografía de tórax y la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis. El ultrasonido puede sustituir a la TAC en la evaluación de la enfermedad infradiafragmática.
10. Biopsia y aspirado de la médula ósea.

Estudios adicionales de laboratorio: Serología por Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Hepatitis A, B, C, citomegalovirus, virus Epstein Barr.

## ESTADIAJE

Clasificación de RAI de la leucemia linfocítica crónica

Estadio	Hallazgos
0	Linfocitosis en sangre periférica (> 15000/m l) y en médula ósea (>40%).
I	Estadio 0 + crecimiento de ganglios
II	Estadio 0-I + esplenomegalia y/o hepatomegalia
III	Estadio 0-II + anemia (Hb < 11 g/dl)
IV	Estadio 0-III + trombocitopenia (PK < 100.000/m l)

Para los pacientes con enfermedad localizada se utilizará el estadiaje del Linfoma no Hodgkin (ver capítulo correspondiente).

## TRATAMIENTO

### CRITERIOS DE TRATAMIENTO.

- Fatiga, pérdida de peso, sudoración o fiebre por más de 2 semanas sin indicio de infección.
- Presencia de enfermedad “bulky”.
- Falla medular progresiva: anemia o trombocitopenia
- Infecciones recurrentes
- Anemia o trombocitopenia autoinmunes.
- Linfocitosis progresiva con un incremento mayor al 50% en dos meses o duplicación en menos de 6 meses.

### TRATAMIENTO

#### **Enfermedad localizada** (linfoma linfocítico estadios I-II):

1. Puede ser observada únicamente o tratada con radioterapia locoregional (Nivel de evidencia 2A).

#### **Enfermedad extensa** (LLC o linfoma linfocítico en estadios III-IV):

1. Sin indicación de tratamiento: pueden ser observados.
2. Con indicación de tratamiento o estadios III-IV de Rai: dar tratamiento.

Los pacientes con indicación de tratamiento pueden recibir una de las siguientes alternativas:

1. Clorambucilo 40 mg /m<sup>2</sup> cada 28 días o 2-6 mg/d continuamente.
2. Fludarabina 25 mg /m<sup>2</sup> IV cada día por 5 días.

Repetir cada 4-6 semanas hasta la máxima respuesta (4-6 ciclos).

3. Terapia combinada:

CVP (ciclofosfamida, vincristina prednisolona)

CFR (ciclofosfamida, fludarabina, rituximab).

## LEUCEMIA DE CELULAS PELUDAS

La leucemia de células peludas es un trastorno linfoproliferativo crónico poco común, que afecta más a los hombres que a las mujeres alrededor de los 50 años. De inicio insidioso y curso crónico, no siempre requiere tratamiento. El cuadro clínico se caracteriza por pancitopenia, y esplenomegalia, con o sin células peludas circulantes. Es frecuente la imposibilidad para aspirar la médula ósea, lo cual hace necesaria la biopsia para el diagnóstico.

El nombre obedece a la presencia de proyecciones del citoplasma de la célula maligna, es característico además que se tiñan con la fosfatasa ácida, la cual, a diferencia de otras células no desaparece cuando a la coloración se le adiciona tartrato. El linfocito neoplásico expresa los siguientes antígenos de superficie CD22, CD25, CD11c y CD103.

## DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN

1. Historia clínica y examen físico completos.
2. Determinación del estado funcional.
3. Hemograma, biopsia y aspirado de la médula ósea
4. Coloración de fosfatasa ácida con y sin tartrato
5. Inmunofenotipo de la célula maligna.

## TRATAMIENTO

Indicaciones de tratamiento:

1. Hemoglobina menor de 10 g x dl.
2. Trombocitopenia menor de 100.000 x ul.
3. Neutropenia absoluta menor de 1000 x ul con infecciones recurrentes.
4. Fase leucémica con leucocitos mayores de 20.000 por ul.
5. Complicaciones auto inmunes asociadas.
6. Infiltración de tejidos por células peludas.
7. Esplenomegalia sintomática

El tratamiento de elección para aquellos pacesintes con alguno de los criterios anteriores es: Cladribine (2 clorodeoxiadenosina) 0.1 mg x Kg. de peso x día en infusión continua por 7 días (Nivel de evidencia 2A).

Tratamientos alternativos: Interferón a

Fludarabina

## MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica causada por la expansión monoclonal de células plasmáticas asociada a la producción de inmunoglobulinas o fragmentos de ellas. Esto está relacionado con el desarrollo de diversos mecanismos: crecimiento tumoral, disminución de la producción normal de inmunoglobulinas, alteración de la hematopoyesis normal, lesiones líticas y disfunción renal.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de mieloma múltiple se basa en los siguientes criterios:

### CRITERIOS MAYORES

I Plasmocitoma en biopsia de tejido

II Plasmocitosis en médula ósea de más de un 30%.

III Pico monoclonal: mayores de 3.5 g /dl de Ig G, de 2 g /dl de Ig A o más de 1 g de cadenas livianas en orina de 24 hrs.

## CRITERIOS MENORES

A Plasmocitosis en médula ósea: entre un 10 y 30%

B Pico monoclonal menor que el señalado en III

C Lesiones líticas

D Ig G < 6 gr/dl, Ig A < 1 gr/dl, Ig M < 500mg /dl

El diagnóstico requiere la combinación de al menos:

- Un criterio mayor y uno menor o,
- La combinación de A+B y C o D

Los hallazgos anteriores no deben ser atribuibles a una enfermedad reumatológica, infección crónica, cáncer metastásico o linfoma

## EVALUACIÓN

La evaluación inicial debe incluir:

1. Historia clínica y examen físico completos incluyendo la evaluación del estado
2. funcional.
3. Hemograma
4. Nitrógeno ureico, creatinina, calcio sérico, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, b 2 -microglobulina.
5. Electroforesis de proteínas, cuantificación de inmunoglobulinas y proteinuria de Bence Jones.
6. Aspirado de médula ósea y biopsia de médula ósea cuando el aspirado no sea adecuado.
7. Radiografías de huesos largos.

El seguimiento de los pacientes debe hacerse mediante:

Cuantificación de la gamapatía monoclonal.

Aspirado y/o biopsia de médula ósea.

## ESTADIAJE

La definición del estadio se puede realizar mediante la clasificación la carga tumoral de Durie-Salmon:

### ESTADIO I Carga Tumoral Baja

Requiere la presencia de todos los siguientes criterios:

1. Hemoglobina > 10 g /dl,
2. Calcio sérico menor de 12 mg /dl
3. Ausencia de lesiones líticas o de plasmocitoma.
4. El pico monoclonal:

si es Ig G, < 5 g /dl,  
si es Ig A, < 3 g /dl y las  
cadenas livianas en orina < 4 g/24 hrs.

## ESTADIO II Carga Tumoral Intermedia

Aquellos enfermos que no cumplen los requisitos ni para I ni para III.

## ESTADIO III Carga Tumoral Alta

1. Enfermos con uno o más de los siguientes criterios:
2. Hemoglobina < 8.5 g /dl
3. Calcio sérico mayor de 12 mg /dl.
4. Pico monoclonal:
  - si es Ig G, > 7 g /dl,
  - si es Ig A, > 5 g /dl,
  - cadena livianas en orina >12 g /dl.
5. Presencia de más de tres imágenes líticas.

A si la creatinina sérica < 1.9 mg /dl

B si la creatinina sérica > 2 mg /dl.

## TRATAMIENTO

Los pacientes con enfermedad indolente no requieren tratamiento.

Se debe tratar todo paciente con enfermedad progresiva o aquellos con enfermedad en estadio III.

Estos pacientes deben recibir alguna de las siguientes alternativas, todas con nivel de evidencia 2A:

1. Talidomida y dexametasona
2. Quimioterapia combinada: VAD, CVAD, VCAP
3. Melfalán prednisona

Se debe evaluar la posibilidad de trasplante de células madre (Nivel de evidencia 1 para el trasplante autólogo en pacientes con enfermedad progresiva). Los pacientes tributarios a trasplante autólogo no deberán recibir melfalán-prednisolona antes de la recolección de las células madre.

El tratamiento se debe mantener hasta que se obtenga un plateau en el descenso del pico monoclonal.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

DROGA	DOSIS	DÍAS
MP: ciclos cada 4-6 semanas		
Melfalán	0.15 mg x kg x d	01-jul
Prednisona	60 mg x m <sup>2</sup> /d	01-jul
VCAP: ciclos cada 28 días		
Vincristina	1 mg	1
Ciclofosfamida	700 mg x m <sup>2</sup>	1
Epirubicina	30 mg x m <sup>2</sup>	1
Prednisona	100 mg x d	1-5
VAD: ciclos cada mes		
Vincristina	0.4 mg/d en infusión 2-24 hrs	1-4
Epirubicina	9 mg /m <sup>2</sup> en infusión 2-24 hrs	1-4
Dexametasona	40 mg x d	1-4,9-12,17-20
CVAD		
Vincristina	0.4 mg	infusión 2-24 durante los días 1-4
Epirubicina	9 mg x m <sup>2</sup>	infusión 2-24 durante los días 1-4
Dexametasona	40 mg x d	1-4, 9-12, 17-20

Talidomida / dexametasona

Talidomida 200-400 mg/día

Dexametasona 40mg/d x 4 días

TRATAMIENTO DE SOPORTE

En presencia de hipercalcemia e imágenes líticas, con riesgo de fractura se debe utilizar ácido zolendrónico 4 mg IV cada mes.

Si se presentan signos de hiperviscosidad, efectuar plasmaféresis.

Pacientes con anemia e insuficiencia renal deben recibir eritropoyetina a una dosis de 100-150 mg tres veces por semana o 450 mg cada semana

## TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA INFANTIL

### Los Tumores Sólidos En El Niño

#### MANEJO DE LOS DIFERENTES TUMORES SÓLIDOS

##### 1- TUMORES DEL SNC:

###### Epidemiología:

- Si consideramos todos los cánceres primarios del SNC juntos, ocuparán el primer lugar de tumores sólidos en la niñez.
- Corresponden al 30% de cánceres pediátricos.
- Se produce un 2% de aumento anual en la incidencia desde 1974.
- 50% de los tumores del SNC en niños ocurren en la fosa posterior

###### Ubicación e Histología:

•**Supratentorial:** 40%. Se divide en 2: –Hemisferio cerebral 24% (Astrocitoma 6%, Ependimoma 5%, Glioblastoma 5%, Meningioma 4%, Otro 4%). –Silla Turca / quiasma: 16% (Craneofaringioma 9%, Adenoma del hipófisis anterior 3%, Glioma del nervio óptico 2%, Otros 2%)

•**Infratentorial:** 60%. –Cerebelo: 45% (Meduloblastoma 25%, Astrocitoma 18%, Meningioma 2%). –Tronco del encéfalo: 15% (Astrocitoma 5%, Ependimoma 5%, Glioblastoma 3%, Otros 2%).

###### Estadíaje:

- T1 < 3cm, en el techo del cuarto ventrículo y/o el hemisferio cerebelar
- T2 > 3cm, invade una estructura adyacente o llena parcialmente el cuarto ventrículo
- T3a > 3cm, invade dos estructuras adyacentes o llena completamente el cuarto ventrículo o extiende al acuaducto/foramina
- T3b invade el suelo del cuarto ventrículo o tronco encefálico y llena el cuarto ventrículo
- T4 extiende a través del acuaducto en el tercer ventrículo o aqueduct o hasta la médula espinal cervical
- M0 No evidencia de metástasis
- M1 Tumor microscópico en el LCR
- M2 Nodulos gruesos en el espacio subaracnoide del cerebelo/cerebro, o en el tercer/ lateral ventrículo.
- M3 Nodulos gruesos en el espacio espinal subaracnoide
- M4 Metástasis extraneuraxial

## 1.1Astrocitoma de Bajo Grado Recurrente o Progresivo de SNC

Astrocitoma Pilocítico G I°

Astrocitoma Subependimario de Células Gigante

Tumor Neuroepitelial disembrionástico G I°

Ganglioglioma Desmoplásico Infantil I°

Ganglioglioma I° y II°

Xantastrocitoma Pleomórfico II°

Oligodendroglioma II°

Oligoastrocitoma II°

Astrocitoma II° (Astrocitoma Fibrilar II°, Astrocitoma Protoplásmico II°, Astrocitoma Gemistocítico II°)

### Terapia de inducción:

Hidratación previa, por 1 hora antes de iniciar el Carbo, con solución # 2, calculado a 125 ml/m<sup>2</sup>/hora, y luego del Carbo por un período de 1 a 2 horas.

Carboplatínium: 175mg/m<sup>2</sup> IV diluido en Suero Fisiológico, calculado 125 ml/m<sup>2</sup>/hora a pasar en 1 hora en las semanas: 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9 y 10.

Vincristina: 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo, semanas 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

Control semanal de leucograma, y función hepática en semanas 3 y 9. En la semana 11 hay una evaluación completa.

Carbo VCR	Carbo VCR	Carbo VCR	Carbo VCR	VCR	VCR	Carbo VCR	Carbo VCR	Carbo VCR	Carbo VCR	Evaluación
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	11
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

### Terapia de mantenimiento:

Hidratación previa, por 1 hora antes de iniciar el Carbo, con solución # 2, calculado a 125 ml/m<sup>2</sup>/hora, y luego del Carbo por un período de 1 a 2 horas.

Carboplatínium: 175mg/m<sup>2</sup> IV diluido en Suero Fisiológico, calculado 125 ml/m<sup>2</sup>/hora a pasar en 1 hora en las semanas 13, 14, 15 y 16.

Vincristina: 1.5 mg/m<sup>2</sup>, semanas 13, 14 y 15.

Semanas 17 y 18 son de descanso. Este ciclo se repite en dos ocasiones más (ver GRAFICO).

CARBO	CARBO	CARBO	CARBO		
VCR	VCR	VCR			
↑	↑	↑	↑	↑	↑
13	14	15	16	17	18

CARBO	CARBO	CARBO	CARBO		
VCR	VCR	VCR			
↑	↑	↑	↑	↑	↑
19	20	21	22	23	24

CARBO	CARBO	CARBO	CARBO		Evaluación
VCR	VCR	VCR			
↑	↑	↑	↑	↑	↑
25	26	27	28	29	30

**Protocolo de Tratamiento para Astrocitomas de alto grado, Gliomas del tallo cerebral y otros tumores cerebrales incluyendo Meduloblastoma**

**Elegibles:**

1. Astrocitoma de alto grado (grados III y IV).
2. Gliomas del tallo cerebral
3. Meduloblastoma.
4. Ependimomas
5. Cualquier tumor cerebral recurrente en un paciente que no ha recibido previamente quimioterapia.
6. Niños menores de 2 años al diagnóstico no recibirán cobaltoterapia en este protocolo.

**Estadaje**

**(El estadaje en bajo y alto grado es sólo aplicable a Meduloblastomas)**

**Bajo Grado:**

- T1 Tumor <3 cm de diámetro y limitado a la línea media de la vermix del cerebelo, el techo del cuarto ventrículo, y menos comúnmente los hemisferios del cerebelo
- T2 Tumor > 3cm de diámetro, invasión de una estructura adyacente o llenando parcialmente el cuarto ventrículo
- M0 No hay metástasis

**Alto Grado:**

- T3a Invasión de 2 estructuras adyacentes o llenando completamente el cuarto ventrículo con extensión al acueducto de Silvio, foramen de Magendie, o foramen de Luschka (produce hidrocéfalo interno marcado)
- T3b Tumor con origen en el piso del cuarto ventrículo o tronco encefálico que llena el cuarto ventrículo
- T4 Tumor extensión por el acueducto de Sylvio con afectación del tercer ventrículo

o línea media, o extensión hasta la médula espinal cervical

- M1 Células tumorales microscópicas en el líquido cefaloraquídeo
- M2 Nodulos gruesos en el espacio subaracnoide (cerebro, cerebelo) o en el tercer ventrículo o ventrículos laterales
- M3 Nodulos gruesos en el espacio subaracnoide (espinal)
- M4 Metástasis fuera de la neuro-axis

### **Tratamiento:**

**(Para todos los tumores de este grupo y Meduloblastomas de bajo grado)**

Inicia a las tres semanas pos cirugía.

- 1. Hidratación previa, por un mínimo de 6 horas antes de iniciar el CDDP, con solución # 2, calculado a 3 litros/m<sup>2</sup>/día, y luego del CDDP por un período de 24 horas.
- 2. Quimioterapia: Cada ciclo de quimioterapia consta de:
  - a. **CCNU 70 mg/m<sup>2</sup> vía oral (antes de hiperhidratar). No hay en el país.**
  - b. Hora 0: Vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup>, máximo 2 mg IV en bolo.
  - c. Metilprednisolona 300 mg/m<sup>2</sup> IV al menos en 10 minutos, en volitrol, y se repite cada 6 horas, por tres dosis.
  - d. Hora 1: Cisplátinum 100 mg/m<sup>2</sup> + manitol 1 gm/Kg IV (máximo 25 gramos) + KCL 20 mEq/L + MgSO4 4 cc/Litro diluido en Solución Fisiológica a pasar en 6 a 8 horas IV, una dosis.
- 3. Antes de cada tratamiento: hemograma completo, creatinina, electrolitos, Ca y Mg.
- 4. Cada 2 cursos: audiometría, y aclaramiento de creatinina.
- 5. Evaluación:
  - a. T.A.C. con y sin medio a la semana 5, 22, 40 y a los 6 y 12 meses de terminado el tratamiento.
  - b. LCR. se repite con el T.A.C. solo en caso de que la citología inicial sea positiva.

## Radioterapia:

Se planea para iniciar a las 9 semanas del diagnóstico. La radioterapia ideal será utilizando equipos de megavoltage (acelerador lineal de 10 Mv). La dosis craneoespinal es de 35 Grays, dividida en 21 fracciones de 1.67 Gy, 5 veces por semana durante un periodo de 1 mes. Para menores de 3 años pero mayores de 24 meses, la dosis craneoespinal es de 25 Gy en 20 fracciones durante un mes.

### Radioterapia Local

1. Biopsia demuestra tumor residual luego de 12 meses de quimioterapia.
2. Tumor recurrente con potencial diseminación a SNC.

Los campos de radiación incluyen márgenes de 2 cm. Y no deben ser mayores de 7 X 7 cm. Los tumores grandes pueden ser tratados con un par de campos paralelos.

Dosis: para volúmenes pequeños la dosis tumor es de 5300 cGy en 25 fracciones en 5 semanas y 2300 cGy al eje espinal. Para volúmenes mayores con campos de más de 7 X 7 cm. incluyendo cerebro 4.500 cGy en 27 fracciones durante 5 1/2 semanas. Para meduloblastomas de alto grado se recomiendan dosis de 5500 cGy a craneo y 3600 al eje espinal. En meduloblastomas agresivos la radioterapia se puede dar junto con dosis de VCR semanal.

Radioterapia conformacional o Gamma knife: aun no en el país. Tratamiento ideal en caso de recaídas o de que sea necesario irradiar zonas muy radiosensibles cercanas a las vías ópticas.

Los niños menores de 2 años recibirán el mismo protocolo pero sin cobaltoterapia.

Se excluirán los pacientes con filtración glomerular menos de 100 ml/min/m<sup>2</sup>, plaquetas menos de 100.000 y neutrófilos menores de 1.000.

Plan de Tratamiento: Inicia a las tres semanas pos cirugía.

VCR	VCR			VCR	VCR		VCR	VCR	
CDDP	CDDP	Evaluac.	Radioterapia	CDDP	CDDP	Evaluac.	CDDP	CDDP	Evaluac.
Metilpr	Metilpr			Metilpr	Metilpr		Metilpr	Metilpr	
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	3	5	6	15	21	23	27	33	35

## SEMANAS

CDDP: Cisplatinum 100 mg/m<sup>2</sup>.

VCR: Vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup>, máximo 2 mg IV en bolo

Metilpr: Metilprednisolona 300 mg/m<sup>2</sup> IV.

## MEDULOBLASTOMA

Se estratificarán de acuerdo al estadio, **los de bajo riesgo T1 y T2 ambos M0 recibirán el protocolo anterior** y pueden no necesitar radioterapia. Los de alto riesgo T3a o mayor serán tratados con el siguiente protocolo. Durante la radioterapia recibirán **VCR semanal a la dosis de 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV.**

### Plan de Tratamiento para alto grado:

Quimioterapia pre irradiación:

Se darán 3 ciclos cada 4 semanas con:

- Prehidratación con solución # 2 calculado a 3litros/m<sup>2</sup>/día a pasar en 6 a 8 horas antes y luego del CDDP por un período de 24 horas.
- Cisplátinum (CDDP) 90 mg/m<sup>2</sup> IV # 1 dosis el día 1 diluido en sol fisiológica (en 500 cc o 1 litro de acuerdo al peso del paciente) por 6 a 8 horas, agregando al CDDP: KCL 20 mEq/L, + Sulfato de MG 20% 4 ml/L, + Manitol 1 gm/KG (máximo 25 gm).
- Etopósido (VP16) 150 mg/m<sup>2</sup> por día por 2 días IV, diluido en fisiológico (la concentración del VP16 no debe ser menor a 0.4 mg/ml) a pasar en 2 o 3 horas.

Se hará una evaluación a la semana 9 y se iniciará la Radioterapia a la semana 11 siguiendo los mismos lineamientos de la página 9.

Controles previos a cada quimioterapia: hemograma, función renal, hepática y electrolitos. Cada 2 ciclos de CDDP se debeá realizar una audiometría y procedera de acuerdo al esquema de ototoxicidad previamente descrito.

Esquema de quimioterapia pre RT:

CDDP VP 16	CDDP VP 16	CDDP VP 16	Evaluación	Radioterapia
↑	↑	↑	↑	↑
1	4	8	9	11 a 16

### SEMANAS

CDDP: Cisplátinum 90 mg/m<sup>2</sup> IV # 1 dosis el día 1.

VP16 150 mg/m<sup>2</sup> IV por día por 2 días.

**Quimioterapia pos irradiación:**

Se iniciará a las tres semanas de terminada la radioterapia o antes en caso de tener un conteo de neutrófilos absolutos mayor de 1.000/ $\mu$ l y plaquetas > de 100.000/ $\mu$ l. Se darán 6 ciclos cada 4 semanas como sigue:

Prehidratar por un período de 4 horas con solución # 2 a 3 litros/ $m^2$ /día.

Vincristina (VCR) 2.0 mg/ $m^2$  IV bolo (máximo 2 mg) 1 dosis.

Ciclofosfamida (CFM) 1 gm/ $m^2$ /día IV por 2 días. Pasar en 4 horas diluido en Sol. # 2 a 100 ml/ $m^2$ /hr con furosemida 0.5 mg/Kg.

Mesna 200 mg/ $m^2$  IV bolo a las 0,4,8 horas de CFM, cada día por 2 días.

Se debe mantener una diuresis de 5 ml/kg/hr para prevenir la cistitis hemorrágica

Esquema de quimioterapia pos RT:

Mesna	Mesna	Mesna	Evaluac.	Mesna	Mesna	Mesna	Evaluación
CFM	CFM	CFM		CFM	CFM	CFM	
VCR	VCR	VCR		VCR	VCR	VCR	
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
19	23	27	29	31	35	39	42

**SEMANAS**

VCR 2.0 mg/ $m^2$  IV bolo (máximo 2 mg) 1 dosis.

CFM 1 gm/ $m^2$ /día IV por 2 días.

Mesna 200 mg/ $m^2$  IV bolo a las 0, 4, 8 horas de CFM, cada día por 2 días.

**2- LINFOMA NO HODGKIN**

**Epidemiología:**

- El tercer cáncer en incidencia en niños. 13.2 casos/millón niños/año.
- Dos categorías de linfomas: Linfoma Hodgkin (40%) y Linfoma no Hodgkin (60%).
- Riesgo elevado en niños con: Ataxia-telangiectasia, Síndrome de Wiskott-Aldrich, Inmunodeficiencias combinadas, Síndrome linfoproliferativo con herencia X-linked

**Histología - Clasificación NCI:**

- Los LNH de alto grado comprenden 3 subtipos histológicos:
- Células pequeñas no hendidas: –Burkitt
- Linfoblásticas: –la mayoría de células T
- Células grandes: Células T, Células B y Células no-B no-T
- Dentro de los niños con células pequeñas no hendidas se han identificados Linfoma Burkitt y Linfomas no Burkitt.

### **Características Clínicas - Sitio Primario:**

El sitio primario depende de la histología. Estos porcentajes incluyen todas las histologías combinadas.

•Abdomen (31%), •Mediastino (26%), •Cabeza/cuello (29%), •Ganglios no cervicales (6.5%), •Otros (7%): Piel, tiroide, epidural, hueso.

### **Investigación Diagnóstica:**

1. Laboratorio: Hemograma completo, Electrolitos: Na, K, Ca, Fósforo, Ácido úrico, Función renal: NU, Creatinina sérica. Función hepática: Transaminasas, FA, Bilirrubinas, DHL, LCR y MO
2. Exámenes de Gabinete: Rx de Tórax AP, Ultrasonido de abdomen, TAC del sitio primario y TAC del pecho, abdomen, pelvis.
3. Histología: Biopsia de ganglio (cuando hay sospecha de infiltración), Biopsia de masa abdominal (puede ser por punción percutánea)

Punción de derrame pleural para citología

Por la gran sensibilidad de estos tumores a la QT, no es necesaria la resección completa de las masas, que van a desaparecer luego de la primera o segunda dosis, quedando los tejidos que estaban infiltrados con aspecto y función normales. Es por esto que la cirugía debe ser únicamente para establecer diagnóstico histológico, excepto en aquellos casos en que es factible una resección completa sin que haya riesgos ni daños funcionales o cosméticos para el paciente.

### **Estadaje:**

•Estadío I: Tumor singular (extranodal). Una sola región ganglionar afectada. No afectación del mediastino o abdomen.

•Estadío II: Tumor singular extranodal + ganglios. 2+ regiones gangliares (al mismo lado del diafragma)

2+ tumores extranodales (al mismo lado del diafragma). Tumor gastrointestinal ± ganglios mesentéricos con una resección de >90% del tumor.

•Estadío III: 2 tumores (extranodales) en ambos lados del diafragma. 2+ regiones gangliares encima de y bajo del diafragma. Cualquier primario intratorácico (mediastino, timo, pleura)

•Estadío IV Afectación del SNC o médula ósea al diagnóstico

**Tratamiento: LNH linfoblástico y no linfoblástico estadios I y II.**

**Inducción:**

VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	Evaluación
CFM		CFM		CFM		CFM	
EPI		EPI		EPI		EPI	
T.I.T. *	T.I.T. *	T.I.T. *	T.I.T. *	T.I.T. *	T.I.T. *	T.I.T. *	
PRED 40 mg/m <sup>2</sup> VO cada día por 42 días y disminuir dosis al final en 6 días							
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	7	14	21	28	35	42	49

**Días**

Ciclofosfamida (CFM) 600 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo 1 dosis

Vincristina (VCR): Vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup>, máximo 2 mg IV en bolo 1 dosis

Epirrubicina (EPI): 45 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo 1 dosis

Prednisona (PRED): 40 mg/m<sup>2</sup> VO cada día por 42 días y disminuir dosis al final en 6 días.

\* Nota: Dosis de la Terapia Intra raquídea (T.I.R.) varía de acuerdo a edad, en la siguiente forma:

Medicamento	< 2 Años	2 - 3 Años	> 3 Años
MTX	8 mg	10 mg	12 mg
ARA C	30 mg	50 mg	60 mg
HIDROCORTISONA	5 mg	8 mg	10 mg

**Mantenimiento:** Iniciar terapia oral (MTX y 6 MP) una semana después de finalizar la inducción y la quimioterapia intravenosa al mes de la inducción.

VCR	VCR	VCR	VCR	Evaluación
CFM	CFM	CFM	CFM	
EPI	EPI	EPI	EPI	
T.I.T. *	T.I.T.*	T.I.T. *	T.I.T.*	
PRED	PRED	PRED	PRED	
MTX	MTX	MTX	MTX	
6 MP	6 MP	6 MP	6 MP	
↑	↑	↑	↑	↑
1	2	3	4	5

### Meses

Ciclofosfamida (CFM) 600 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo 1 dosis

Vincristina (VCR): Vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup>, máximo 2 mg IV en bolo 1 dosis

Epirrubicina (EPI): 45 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo 1 dosis

Prednisona (PRED): 40 mg/m<sup>2</sup> VO cada día por 5 días

Metotrexate (MTX): 30 mg/m<sup>2</sup> VO cada 8 días por 3 semanas

6 Mercaptopurina (6 MP): 75 mg/m<sup>2</sup> VO cada día por 21 días

Nota: Dosis de la Terapia Intratecal (T.I.R.) varía de acuerdo a edad, en la siguiente forma:

Medicamento	< 2 Años	2 - 3 Años	> 3 Años
MTX	8 mg	10 mg	12 mg
ARA C	30 mg	50 mg	60 mg
HIDROCORTISONA	5 mg	8 mg	10 mg

**LNH No linfoblástico abdominal estadio III.**

**Inducción:**

VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	Evaluación
CFM		CFM		CFM		CFM	
EPI		EPI		EPI		EPI	
T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	
PRED 40 mg/m <sup>2</sup> VO cada día por 42 días y disminuir dosis al final en 6 días.							
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	7	14	21	28	35	42	49

**Días**

Ciclofosfamida (CFM) 800 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo 1 dosis

Vincristina (VCR): 2 mg/m<sup>2</sup>, máximo 2 mg IV en bolo 1 dosis

Epirrubicina (EPI): 50 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo 1 dosis

Prednisona (PRED): 40 mg/m<sup>2</sup> VO cada día por 42 días y disminuir dosis al final en 6 días.

**Consolidación:**

Se inicia al día 56 y el paciente debe ser hospitalizado.

Drogas	Dosis
MTX	1 g/m <sup>2</sup> IV 20% de la dosis en bolo y 80% en infusión de 24 horas.
Leucovorín	15 mg/m <sup>2</sup> c/6 horas IV # 4 (iniciar 12 h después de iniciar MTX)
ARA C	400 mg/m <sup>2</sup> IV en infusión de 24 h, iniciar al final de infusión de MTX
T.I.T. *	Ver tabla de terapia intra tecal.

**Mantenimiento:** Iniciar terapia oral (MTX y 6 MP) una semana después de la consolidación y la intravenosa al mes de la consolidación. No aplicar EPI mes 6.

VCR	VCR	VCR	Evaluación	VCR	VCR	VCR	Evaluación
CFM	CFM	CFM		CFM	CFM	CFM	
EPI	EPI	EPI		EPI	EPI		
T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*		T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	
PRED	PRED	PRED		PRED	PRED	PRED	
MTX	MTX	MTX		MTX	MTX	MTX	
6MP	6MP	6MP		6MP	6MP	6MP	
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	2	3	3	4	5	6	7

### Meses

Ciclofosfamida (CFM) 600 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo 1 dosis

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup>, máximo 2 mg IV en bolo 1 dosis

Epirrubicina (EPI): 45 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo 1 dosis

Prednisona (PRED): 40 mg/m<sup>2</sup> VO cada día por 5 días

Metotrexate (MTX): 30 mg/m<sup>2</sup>/semana VO por 3 semanas (iniciar a los 8 días de terminar Inducción)

6 Mercaptopurina (6 MP): 75 mg/m<sup>2</sup>/día VO por 21 días (iniciar a los 8 días de terminar Inducción)

Nota: Dosis de la Terapia Intratecal (T.I.R.) varía de acuerdo a edad, en la siguiente forma:

Medicamento	< 2 Años	2 - 3 Años	> 3 Años
MTX	8 mg	10 mg	12 mg
ARA C	30 mg	50 mg	60 mg
HIDROCORTISONA	5 mg	8 mg	10 mg

**LNH linfoblástico mediastinal estadio III y IV.**

**Inducción:**

VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	Evaluación
CFM	VP16	CFM	VP16	CFM	VP16	CFM	
EPI		EPI		EPI		EPI	
T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	
PRED 40 mg/m <sup>2</sup> VO cada día por 42 días y disminuir dosis al final en 6 días.							
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	7	14	21	28	35	42	49

**Días**

Ciclofosfamida (CFM) 800 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo 1 dosis

Vincristina (VCR): 2 mg/m<sup>2</sup>, máximo 2 mg IV en bolo 1 dosis

Epirrubicina (EPI): 50 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo 1 dosis

Prednisona (PRED): 40 mg/m<sup>2</sup> VO cada día por 42 días y disminuir dosis al final en 6 días.

Etopósido (VP 16) 150 mg/m<sup>2</sup> IV

**Consolidación:** (Se inicia al día 56 y se repite día 63. Iniciar un lunes para facilitar la aplicación de L Asparginasa)

Drogas	Dosis
L ASA	10,000 U I /m <sup>2</sup> IM c/día por 4 días lunes a jueves y repetir la siguiente semana
VP 16	150 mg/m <sup>2</sup> IV #1 dosis días 59 y 66, infusión de una hora al final del ciclo de L ASA
ARA C	300 m/m <sup>2</sup> IV en bolo al final de la infusión de VP 16, # 1dosis
T.I.T. *	Ver tabla de terapia intra tecal.

**Mantenimiento:**

Iniciar terapia oral (MTX y 6 MP) una semana después de la consolidación y la intravenosa al mes de la consolidación. No aplicar EPI meses 6, 7 ni 8.

VCR	VCR	VCR	Evaluación	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	Evaluación
CFM	CFM	CFM		CFM	CFM	CFM	CFM	CFM	
EPI	EPI	EPI		EPI	EPI				
T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*		T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	T.I.T.*	
PRED	PRED	PRED		PRED	PRED	PRED	PRED	PRED	
MTX	MTX	MTX		MTX	MTX	MTX	MTX	MTX	
6MP	6MP	6MP		6MP	6MP	6MP	6MP	6MP	
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	2	3	3	4	5	6	7	8	9

**Meses**

Ciclofosfamida (CFM) 600 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo 1 dosis

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup>, máximo 2 mg IV en bolo 1 dosis

Epirrubicina (EPI): 45 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo 1 dosis

Prednisona (PRED): 40 mg/m<sup>2</sup> VO cada día por 5 días

Metotrexate (MTX): 30 mg/m<sup>2</sup>/semana VO por 3 semanas (iniciar a los 8 días de Inducción)

6 Mercaptopurina (6 MP): 75 mg/m<sup>2</sup>/día VO por 21 días (iniciar a los 8 días de terminar Inducción)

\* Nota: Dosis de la Terapia Intratecal (T.I.R.) varía de acuerdo a edad, en la siguiente forma:

Medicamento	< 2 Años	2 - 3 Años	> 3 Años
MTX	8 mg	10 mg	12 mg
ARA C	30 mg	50 mg	60 mg
HIDROCORTISONA	5 mg	8 mg	10 mg

### CASOS ESPECIALES:

#### LNH No linfoblástico abdominal estadio IV, con infiltración al SNC.

Se da el mismo esquema que en el estadio III abdominal, pero agregando Radioterapia al Sistema Nervioso Central y prolongando el mantenimiento a 8 meses, de la misma forma que en el estadio III mediastinal.

**Co 60 a todo el Cráneo:** 1,500 rads iniciándose el día 75.

#### LNH No linfoblástico abdominal estadio IV, con infiltración a MO.

Se da el mismo esquema que en el estadio III abdominal, pero prolongando el mantenimiento a 8 meses, de la misma forma que en el estadio III mediastinal.

### PROTOCOLO ALTERNATIVO PARA LINFOMA NO HODGKIN:

**Burkitt estadio IV:** para usar cuando no hay respuesta.

Prefase: Prednisona 30 mg/m<sup>2</sup>/ día por 5 días.

Ciclofosfamida 200 mg / m<sup>2</sup> / día por 5 días. Intratecal al 5to día

A los 7 días de iniciada la prefase iniciar ciclos alternados en total 6 (A, B, A, ...)

Ciclo A:

Dexametasona: 10 mg /m<sup>2</sup> / VO / día por 5 días

Ciclofosfamida 200 mg / m<sup>2</sup> / día IV por 5 días

Metotrexate 2 gm / m<sup>2</sup> / día IV. Día 1 en infusión de 24 horas.

Ácido folínico inicia a las 36 horas de iniciado el MTx, 15 mg / m<sup>2</sup> c/ 6 horas VO por 6 dosis.

Vincristina 1.5 mg /m<sup>2</sup> IV día 1.

Ara C 150 mg / m<sup>2</sup> IV c / 12 horas por 4 dosis días 4 y 5.

VP 16 100 mg / m<sup>2</sup> IV c / día días 4 y 5.

Triple IT días 1 y 5 el primer ciclo, luego solamente el día 1.

Ciclo B:

Dexametasona: 10 mg / m<sup>2</sup> /día VO por 5 días.

Ciclofosfamida: 200 mg / m<sup>2</sup> IV c / día por 5 días.

Metotrexate: 2 gm / m<sup>2</sup> IV días 1 infusión de 24 horas.

Ácido folínico: Inicia a las 36 horas de iniciado el Mtx, 15 mg / m<sup>2</sup> /dosis c / 6 horas VO por 6 dosis.

Vincristina: 1.5 mg / m<sup>2</sup> IV día 1.

Doxorubicina 25 mg / m<sup>2</sup> IV días 4 y 5.

Triple intratecal: Días 1 y 5 el primer ciclo, luego solamente el día 1

### **3- ENFERMEDAD DE HODGKIN:**

#### **Presentación clínica y estadío:**

-La presentación más común es la de una adenopatía cervical no dolorosa, frecuentemente con períodos fluctuantes de crecimiento con lo cual el diagnóstico se puede retrasar, incluso por meses.

-Alrededor de 80% de los niños presentan adenopatias cervicales y cerca de 60% tienen también enfermedad mediastinal.

-Menos del 5% tienen enfermedad limitada a la región cervical superior, por encima del hueso hioides. -Un 20 a 30% tienen síntomas sistémicos (clasificados con una B, cuando lo tienen), estos incluyen:

- Fiebre mayor de 38°C
- Sudoración nocturna
- Pérdida de peso mayor del 10% sin explicación alguna

La presencia de estos síntomas se ha asociado a peor pronóstico.

#### **Estratificación:**

Estadio I: Compromiso de una única región ganglionar u órgano extraganglionar.

Estadio II: Compromiso de 2 o más regiones linfáticas del mismo lado del diafragma o de un órgano extralinfático más un grupo ganglionar del mismo lado del diafragma.

Estadio III: Compromiso de regiones linfáticas a ambos lados del diafragma, lo cual puede también ir acompañado de afección del bazo o por un órgano o sitio extralinfático o por ambos

Estadio IV: Enfermedad difusa o generalizada de uno más órganos o tejidos extralinfáticos con o sin compromiso asociado de ganglios linfáticos.

**La investigación del paciente se hace con:**

- Laboratorio:
- Hemograma
- Velocidad de Eritrosedimentación (VES)
- Función hepática (BBSS total, directa, indirecta, TTSS, gglutamil transferasa)
- Función renal (creatinina, BUN, uroanálisis, filtración glomerular –formula swartz-)
- Fosfatasa alcalina
- Serología o PCR de VIH
- Rx de tórax
- TAC de cuello.
- TAC de tórax
- TAC de abdomen y pelvis
- Gammagrafía de Galio si está disponible
- Ecocardiograma antes de iniciar la terapia y al final de la misma.
- Funcionalidad endocrinológica de base.
- Funcionalidad Respiratoria.
- Biopsia de Médula ósea (MO) en una o más sedes (espina iliaca postero –superior o cresta iliaca) en todo paciente con estadio III A o síntomas B no importando estadio.
- Gammagrafía ósea (en niños con sospecha de metástasis óseas.)
- Biopsia de ganglio linfático y/ o de otra sede donde se sospeche enfermedad.

No se hará en ningún paciente al inicio laparotomía exploradora ni linfangiografía.

**Patología:**

La identificación de la célula de Reed Sternberg, característica de la EH facilita el diagnóstico, sin embargo la presencia de esta célula sola no confirma el diagnóstico histológico, pues se puede encontrar en otras patologías. La clasificación de Lukes-Butler modificada por Rye divide a la EH en 4 categorías histológicas: Predominio linfocítico, Esclerosis nodular, Celularidad mixta, Depleción linfocítica.

La mayoría de los niños tienen esclerosis nodular y celularidad mixta, la primera es más frecuente en adolescentes y la segunda en niños pre puberales. Esclerosis nodular es más frecuente en la enfermedad mediastinal. El predominio linfocítico es más frecuente en la enfermedad cervical localizada o inguino-femoral. La depleción linfocítica es muy rara pero se ve más en la enfermedad avanzada.

**TRATAMIENTO:**

El tratamiento de la enfermedad va a depender del estadio y de la presencia de síntomas (A o B). Basado en esto, se establecerán tres grupos principales de tratamiento (I, II y III).

- *Grupo I o de Bajo Riesgo:* enfermedad en estadios IA, II A supradiaphragmático sin compromiso mediastinito o con  $M/T < 0.33$ , sin compromiso de nódulos pulmonares y con  $< 3$  sedes nodales de enfermedad, o los pacientes con estadio IA, IIA infradiaphragmático con  $< 3$  sedes nodales de enfermedad; ninguno debe de tener Bulky nodal (definido como mayor de 6 cm. en su diámetro horizontal mas largo.) Estos pacientes recibirán el protocolo TERAPEUTICO 1

- *Grupo II o de Riesgo Intermedio:* Los pacientes no incluidos en el grupo I y en el grupo III recibirán el protocolo TERAPEUTICO 2
- *Grupo III o de Riesgo Alto:* enfermedad en estadíos II B, III B, IV A y IV B (estadíos avanzados) recibirán el protocolo TERAPEUTICO 3.

### Esquema terapeutico 1

Todos aquellos pacientes en el grupo I y de bajo riesgo recibirán este protocolo de tratamiento.

### Dosis cada 15 días

AVBD	AVBD	AVBD	AVBD	Evaluación
↑	↑	↑	↑	
1	2	3	4	

### DOSIS

### Dosis cada 15 días

AVBD	AVBD	AVBD	AVBD	Evaluación
↑	↑	↑	↑	
5	6	7	8	

- Vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo. (Si < de 10 Kg la dosis es 0.2 mg/Kg/dosis)
- Bleomicina 10 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo. (Si < de 10 Kg la dosis es 0.33 U/Kg/dosis)
- Epirrubicina 25 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo. (Si < de 10 Kg la dosis es 0.67 mg/Kg/dosis)
- Dacarbarzina (DTIC) 375mg/m<sup>2</sup> IV en 1 hora diluido a 250 ml/m<sup>2</sup> en SG5% (Si < de 10 Kg la dosis es: ¿ ?)
- Dosis cada 15 días para un total de 8 tratamientos

La remisión se comprobará después de 4 dosis de tratamiento y al final del mismo. En los pacientes con RP>50% después de 4 dosis se darán 4 más y al final se hará una nueva evaluación, si persiste en RP se dará radioterapia a sedes involucradas a una dosis de 25 Gy cuatro semanas después de terminado el tratamiento con quimioterapia.

Si después de 4 dosis hay RP< 50% deben darse 8 dosis más y volver a evaluar si persiste en RP = 50 entonces deben de darse 35 Gy a sedes involucradas, pero si esta en RC o RP = 50% se dara radioterapia a 30Gy.

Si después de 4 dosis hay RC se darán 4 dosis más y posteriormente se da por finalizado el tratamiento.

El uso de antieméticos previo a la aplicación de la quimioterapia queda a criterio de cada médico tratante y a la disponibilidad de productos en cada centro.

Esquema de tratamiento Grupo 2:

Todos aquellos pacientes en el Grupo 2 o riesgo Intermedio, serán tratados con el siguiente protocolo:

Dosis cada 15 días

AVBD	AVBD	AVBD	AVBD	AVBD	AVBD	Evaluación
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	2	3	4	5	6	

Ciclos cada 15 días

AVBD	AVBD	AVBD	AVBD	AVBD	AVBD	Evaluación
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
7	8	9	10	11	12	

- Vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo. (Si < de 10 Kg la dosis es 0.2 mg/Kg/dosis)
- Bleomicina 10 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo. (Si < de 10 Kg la dosis es 0.33 U/Kg/dosis)
- Epirrubicina 30 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo. (Si < de 10 Kg la dosis es 0.67 mg/Kg/dosis)
- Dacarbarzina (DTIC) 375mg/m<sup>2</sup> IV en 1 hora diluido a 250 ml/m<sup>2</sup> en SG5% (Si < de 10 Kg la dosis es: ¿ ?)

Dosis cada 15 días para un total de 12 tratamientos, se deben hacer estudios para valorar respuesta después de 6 dosis, si RC dar 6 dosis más y 4 semanas de terminada la quimioterapia dar RT a sedes involucradas y de Bulky a 20 Gy, luego esperar 4 semanas hacer controles para comprobar RC y terminar tratamiento. Si RP>50% después de 8 dosis, dar 4dosis más y 4 semanas después de terminada quimioterapia dar RT a sedes involucradas y sedes Bulky a 25 Gy y hacer estudios de fin de tratamiento 4 semanas después de terminada radioterapia, si persiste en RP después de RT hacer comprobación histológica de enfermedad por BIOPSIA. Para la radioterapia se usará Unidades de Cobalto 60 o Acelerador lineal de electrones, de acuerdo a disponibilidad del centro. La remisión se comprobará a los 4 y 6 meses de tratamiento. En los pacientes que no responden al final del tratamiento, la conducta quedara a discreción de cada grupo tratante para escoger la terapia de salvamento.

Esquema de tratamiento Grupo 3:

Este grupo corresponde a los pacientes de Grupo III o de Riesgo Alto. En estos niños se usará el esquema Stanford V modificado.

<b>Droga/Agente</b>	<b>Dosis</b>	<b>Ruta</b>	<b>Esquema (días)</b>	<b>Max. Dosis</b>
Adriamicina	25 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1 de semanas 1, 3, 5, 7, 9	
Vinblastina	6 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1 de semanas 1, 3, 5, 7, 9	
Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1 de semanas 1, 5, 9	
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1 de semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12	2 mg
Bleomicina	5 U/m <sup>2</sup>	IV	Día 1 de semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12	
Etopósido	60 mg/m <sup>2</sup>	IV	Día 1,2 de semanas 3, 7, 11	
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup>	PO	QOD de semanas 1-10  Disminuir a 10 mg QOD semanas 11-12	20 mg TID
G-CSF – <u>opcional en cada país</u>	5 mcg/Kg.	SC	Días 3-13 y días 16-26 (como necesario basado en conteo de neutrófilos)-	480 mcg

Estos pacientes serán tratados durante 12 semanas con el esquema Stanford V modificado basado en el cuadro anterior. Terminadas las 12 semanas iniciarán radioterapia y la cantidad de esta, será basada en la respuesta a la quimioterapia después de terminada es decir en la semana 12: 20 Gy para los pacientes que obtuvieron una respuesta completa, la radioterapia se dará a áreas involucradas y sedes Bulky; y 25 Gy para los que no obtuvieron la respuesta completa a sedes involucradas y bulky después de la semana 12 de quimioterapia.

Los pacientes con Stanford V deben de tener profilaxis con TMP/SMX a 5mg/Kg/día los días viernes, sábado y domingo durante el tratamiento y 3 meses después, además deben tener profilaxis con Aciclovir 750mg/m2/día durante el tratamiento.

### **Definiciones de criterios de respuesta**

*Respuesta completa (RC):*

Desaparición completa de todos los síntomas, signos clínicos y al menos un 90% de los instrumentales (demostrables con examen físico o TC, Rx de tórax, biopsia ósea, etc.) de la enfermedad al diagnóstico. Se pueden aceptar ganglios menores de 1.5cms.

Respuesta parcial >50% (RP> 50%):

Reducción > 50 % de la suma del producto de los diámetros de las lesiones medibles relevantes al momento del diagnóstico mediante examen físico e instrumental.

Respuesta parcial = 50% (RP= 50%):

Reducción = 50% de la suma del producto de los diámetros en dos dimensiones de las lesiones medibles relevantes al diagnóstico mediante examen físico y instrumental.

Falta de respuesta (FR):

Permanencia de los signos y síntomas clínicos e instrumentales relevantes al momento del diagnóstico.

Progresión de la enfermedad (PE):

Progresión de los síntomas y signos clínicos e instrumentales relevantes al diagnóstico.

### **Directrices radioterapéuticas**

La radioterapia (RT) será dada a las zonas afectadas en todos aquellos pacientes que no respondan a la quimioterapia o que presenten recaída. Cuando el área a irradiar esté en un lado del cuello, la RT debe comprender ambos lados del cuello. Cuidado particular se debe tener con la protección de la mandíbula, clavícula y también se debe proteger la zona de la columna en los casos de campos posteriores. Otro sitio importante de proteger es la zona genital: los testículos y ovarios en los casos que ameriten RT a las áreas cercanas (RT en Y invertida), la forma de proteger estos órganos, especialmente los ovarios, quedará a discreción de cada grupo (si el grupo prefiere hacer una laparotomía para movilizar los ovarios y protegerlos con el útero).

Inicio de radioterapia

La radioterapia se iniciará aproximadamente 3 a 4 semanas después de haber completado la última dosis de quimioterapia o posteriormente tan pronto se obtenga un recuento de neutrófilos absolutos  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , y plaquetas  $\geq 100,000/\text{mm}^3$ .

### **Dosis:**

Para los pacientes del Grupo 1 que después de 2 ciclos de quimioterapia no alcancen la RC, pero tengan una RP=50% se dan dos meses mas de quimioterapia y luego RT a 25Gy a lugares involucrados en fracciones de 150 cGy.

Para los pacientes del Grupo 2 que no alcanzaron una respuesta completa después de haber recibido 4 meses de quimioterapia deben recibir dos meses mas de quimioterapia y luego 25 Gy en fracciones de 150 cGy cinco veces a la semana a áreas involucradas y Bulky; si alcanzaron la RC después de 4 meses de quimioterapia, se dan dos meses mas de quimioterapia y luego RT a 20Gy a áreas involucradas y Bulky.

Para los pacientes del grupo 3 que presentaron una respuesta completa posterior a 12 semanas de quimioterapia se darán 20 Gy en fracciones de 150 cGy a áreas involucradas y sitios donde había Bulky al diagnóstico; y para los que no presentaron esta respuesta completa se darán 25 Gy en fracciones de 150 cGy al finalizar las 12 semanas de quimioterapia a áreas involucradas y a áreas donde tuvieron Bulky al inicio.

## PROTOCOLO DE RECAIDA (HSJD) Enfermedad de Hodgkin

Hemograma y Aclaramiento de creatinina ( $>70\text{mg}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )

Hiperhidratación 6 horas antes con solución # 2, y 24 horas después de terminado el 4to día de CDDP.

Cisplátinum (CDDP)  $25\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$  en infusión de 22 horas cada día # 4 dosis, diluido en 1 litro de solución fisiológica + KCl  $20\text{mEq}/\text{l}$  + Sulfato de Mg 20% 4 ml + Manitol  $1\text{ gm}/\text{Kg}$  (máximo  $25\text{ gm}/\text{día}$ ).

Etopósido (VP16)  $40\text{ mg}/\text{m}^2/\text{ día}$  diluido en Solución fisiológica ( $125\text{ ml}/\text{m}^2/\text{hora}$ , máximo  $250\text{ ml}/\text{hora}$ ) IV en 2 horas, cada día por 4 días.

Metilprednisolona  $500\text{mg}/\text{m}^2$  IV cada día por 5 días.

Ara C  $2\text{ gm}/\text{m}^2$  en sol glucosada 5% IV en 3 horas el día 5 # 1 dosis.

Ciclos cada 3 semanas, para un total de 6 ciclos.

## 4- NEUROBLASTOMA Y OTROS TUMORES AFINES

### Localización:

-Los neuroblastomas se pueden formar casi en cualquier sitio del cuerpo, desde cuello hasta pelvis.

-La mayoría están en el retroperitoneo (70%), de estos un 30% son suprarrenales y un 10% en la cadena simpática lateral del abdomen.

-El resto de casos, 17% son de localización torácica, 8% en la cadena cervical y un 5% en las cadenas simpáticas pélvicas.

-El tumor se ha encontrado también en sitios como la pared de la vejiga, el nervio ciático y el testículo. -El compromiso del canal espinal se da por extensión directa de la cadena simpática a través del foramen neural.

Presentación Clínica:

Hallazgos clínicos de acuerdo al sitio anatómico:

- Cabeza y cuello: Masa palpable. Síndrome de Horner (miosis, ptosis, enoftalmos y heterocromía del iris del lado afectado).
- Tórax: Tumores torácicos superiores pueden dar cuadros de insuficiencia respiratoria e infecciones, así como disfagia y problemas circulatorios. Tumores torácicos inferiores rara vez dan síntomas.
- Abdomen: Tumores abdominales se pueden asociar a problemas digestivos como anorexia y vómitos. Dolor abdominal y masa palpable son frecuentes.
- Pelvis: Estreñimiento y problemas urinarios pueden ocurrir. El tacto rectal puede demostrar una masa pélvica.

- Area paraespinal: Un neuroblastoma se puede desarrollar intra y extraespinal. La compresión de la médula puede producir varios síntomas y signos de acuerdo a la localización: dolor, inflamación local, escoliosis, disfunción urinaria y fecal, diferentes grados de paresias y parálisis. La manifestación motora más común en niños mayores es la alteración del ángulo de sustentación, esto se puede iniciar con claudicación y progresar hasta la paraplegia.

De acuerdo a alteraciones metabólicas:

- Hipertensión: Enrojecimiento de la cara, sudoración excesiva, irritabilidad estas alteraciones son debido a la producción y excreción de catecolaminas. Estos síntomas se pueden presentar durante las últimas semanas de embarazo en la madre de niños con neuroblastoma.
- Diarrea acuosa: Una diarrea acuosa con intestino sin tono muscular y pérdida excesiva de potasio a veces ocurre. La causa es la presencia de un péptido intestinal vasoactivo.

Por alteraciones neurológicas:

- Cuando hay compresión de la médula espinal.
- En ocasiones se presenta una encefalopatía comprometiendo el cerebelo y produciendo un síndrome caracterizado por ataxia y opsomoclonus.

Síntomas clínicos por las metástasis:

- Metástasis difusas de neuroblastoma, se ha observado en niños muy pequeños, con un tumor primario en estadío I. Esto se ha denominado estadío IV S. Como consecuencia de esto los niños pueden presentar ictericia, trastornos circulatorios y respiratorios por compresión del hígado.
- Nódulos subcutáneos con una coloración azulada.
- Metástasis placentarias se pueden observar, incluso con muerte prenatal del niño.
- Metástasis óseas y a médula ósea son frecuentes en niños mayores, en algunos casos el cuadro clínico es casi indistinguible de una leucemia. Estas lesiones se pueden presentar a nivel de órbitas con equimosis de párpados, que se puede confundir con agresión infantil.

Diagnóstico:

-Examen físico completo.

-Laboratorio: Hemograma, electrolitos, función renal. Orina de 24 horas para catecolaminas. Médula ósea.

-Radiológico y gabinete: Rx de tórax en todos los pacientes y si es posible TAC de tórax.

-Ultrasonido de abdomen y TAC de abdomen, en los casos de masa abdominal.

-Rx de huesos largos, cuando se sospecha metástasis óseas y Gammagrafía ósea

**Protocolos:**

Se dividirá los pacientes en 2 grupos:

Bajo riesgo compuesto por pacientes con estadíos I y II.

Alto riesgo compuesto por casos en estadíos III y IV.

**A- Protocolo de Bajo riesgo:**

1- Todo paciente recibirá un período de hidratación con Solución No 2, calculada a 3000 cc /m<sup>2</sup> /día. Se administrará esta hidratación por un mínimo de 6 horas antes de iniciar el Cisplátinum.

2- Cisplátinum (CDDP) 100 mg / m<sup>2</sup> / día # 1 dosis. Se administra en infusión continua de 6 a 8 horas de duración, en suero fisiológico. Se le adiciona a la solución: KCL (2 molar) 20 mEq / litro de solución, MgSO<sub>4</sub> 3 cc / litro, Manitol 1 gramo / Kg de peso (máximo 25 gramos).

3- Etopósido (VP16) 100 mg / m<sup>2</sup> / día x 3 días. Se administra en suero fisiológico a una concentración de 0.5 mg /cc, a pasar en 1 o 2 horas.

Este ciclo es repetido cada mes a completar 6 a 8 meses.

CDDP	CDDP	CDDP	CDDP		CDDP	CDDP	CDDP	CDDP
VP 16	VP 16	VP 16	VP 16	Evaluac.	VP 16	VP 16	VP 16	VP 16
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	2	3	4		5	6	7	8

**MESES**

**Protocolo de Alto riesgo:**

Se planean 7 ciclos de quimioterapia. Los cursos se dan después de que los neutrófilos absolutos sean > de 1000, plaquetas > de 100,000, y no hay otras toxicidades.

CAV	CAV	P/ VP	CAV	Evaluac.	P/ VP	CAV	P/ VP	Evaluac.
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	2	3	4		5	6	7	8

## Ciclos

Cursos # 1, 2, 4, 6. CAV.

Día 1 y 2: Ciclofosfamida 70 mg / Kg / día en 6 horas, 140 mg/ Kg/ curso. En sol G 5% 125 ml/m<sup>2</sup>/hora. Mesna 70 mg/ Kg/ día en infusión continua de 24 horas. Se pueden administrar con una conexión de suero en Y.

Día 1,2 y3: Adriamicina 25 mg/ m<sup>2</sup>/ día en infusión continua de 16 horas, 75 mg/ m<sup>2</sup>/ curso. En pacientes < de 6 meses de edad la dosis de la Adriamicina se reduce a 45 mg/ m<sup>2</sup>, para disminuir la severidad de mucositis y daño de órganos. En Sol. Fisiol 125 ml/ m<sup>2</sup>/hora.

Día 1,2 y 3: Vincristina 0.022mg/kg/día o 0.67mg/ m<sup>2</sup>/ día, en infusión continua de 24 horas, 0.067mg/ Kg/ curso o 2.0 mg/ m<sup>2</sup> / curso, lo cual es la dosis máxima. Dosis en practica 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV # 1 dosis.

Cursos # 3,5,7. P/ VP.

Día 1, 2 y 3: Cisplatino 50 MG/ m<sup>2</sup>/ día en infusión de una hora, 150mg/m<sup>2</sup>/curso.

Día 1, 2, y 3: VP16 150 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión de 2 horas, 450mg/m<sup>2</sup>/ curso.

### **Recomendaciones con respecto a quimioterapia:**

Se iniciará Estimuladores de colonias en forma profiláctica al 5to día después de haber iniciado la quimioterapia con Ciclofosfamida a altas dosis. Se realizará Hemograma cada dos días.

Bioquímica después de empezar cada curso y electrolitos incluyendo Mg y PFR después de la infusión de Ciclofosfamida.

Aclaramiento de creatinina, antes de cada Cisplátino.

Audiograma después del curso 7.

### **Cirugía:**

Si es posible, se realiza, al diagnóstico, sino compromete órganos vitales. Si no es posible, se realizará después de 4 o 5 ciclos de tratamiento.

## Radioterapia:

Se usa radioterapia local, para consolidar el tratamiento, se aplica al tumor primario, y a depósitos metastásicos. En casos de enfermedad residual. Debe ser administrada después de completar los 7 cursos de quimioterapia. La radiación total es de 2100cGy, la cual es dada a 150cGy por fracción por día, durante 5 días consecutivos (de lunes a viernes). Si es posible se deben incluir 3 cm de margen alrededor del tumor primario y ganglios linfáticos y 2 cm de margen alrededor de los sitios de metástasis óseas.

### **Método de administración de CAV:**

Ciclofosfamida, se da en el día 1 y 2. Adriamicina y Vincristina, son mezcladas juntas e infundidas continuamente en 72 horas.

1: Hidratación IV, con solución que tenga 10 mEq KCL por 500cc (Solución # 2) por espacio de 6 horas antes de iniciar CFM.

2: La Ciclofosfamida, se administra con una solución fisiológica con 15 mEq KCl,/500 cc y 5 mg de Lasix por 500 cc, a pasar en infusión de 6 horas.

3: El paciente debe orinar cada 45-60 minutos, durante las 6 horas de la infusión de Ciclofosfamida, más las próximas dos horas, si el paciente no hace este o el Sodio sérico es < de 130 mEq / L, se debe administrar un bolo de solución fisiológica a 10 cc/ Kg en 30 minutos, y dar un bolo de Lasix IV a 0.5 mg/Kg. Electrolitos stat, después de completar la infusión de Ciclofosfamida, para descartar hiponatremia.

### **Método de administración de Cisplátino / VP16:**

Hidratación IV con Solución # 2 a 3 litros/m<sup>2</sup> y agregar 10 mEq KCl/500 cc + 1.5 cc de Sulfato de Mg/500 cc + 125 mg de gluconato de calcio a la bolsa del CDDP.

4. Manitol al 20% a 1 gr/Kg (máximo 25 gramos) en la bolsa del CDDP.

## **5- TUMOR DE WILMS**

### **Investigaciones pre tratamiento:**

Historia:

Con especial énfasis a la historia familiar de anormalidades congénitas o anomalías genéticas especialmente anormalidades génito-urinarias, aniridia, hemihipertrofia, Sind. de Beckwith - Wiedemann, manchas café au lait, tumores benignos o malignos y TW en la familia

Examen Físico: Peso, talla, superficie corporal, PRESION ARTERIAL. Anormalidades congénitas. Tamaño y lado del tumor. Tamaño del hígado.

Estatura sentado antes de radioterapia.

Laboratorio: Hb, leucograma y plaquetas. General de orina, NU y Creatinina

Función hepática y electrolitos.

## **Radiología:**

Ultrasonido Abdominal: Con especial énfasis en Vena cava inferior (VCI) y evaluación del riñón contralateral. P.I.V.: Para establecer la función del riñón contralateral. T.A.C. de abdomen: Si está disponible, para evaluar el tamaño de la masa, presencia de lesiones bilaterales o afectando la VCI. (Si estos dos estudios anteriores no son concluyentes para evaluar la VCI, considerar la posibilidad de Venografía).

Rx PA y Lat. de tórax, para establecer la posibilidad de metástasis pulmonares. En los casos dudosos se realizará también TAC de pulmón. TAC de cerebro: En casos de sospecha de Tumor Rabdoide.

EKG y Ecocardiograma. En niños que recibirán Epirubicina

Gamma óseo: En los casos de SCCR.

## **Investigaciones al final de la terapia:**

Una vez finalizado el tratamiento el paciente deberá tener el siguiente estudio:

- Función renal normal
- U/S de abdomen
- Rx de Tórax
- EKG y Ecocardiograma (en los que recibieron Epirubicina)

En los pacientes en seguimiento se hará:

- Rx de tórax cada 3 meses por 1 año, luego cada 6 meses por 2 años.

## **Estadificación:**

Se usará el Sistema de estadificación utilizado por el NWTS el cual es basado en la extensión de la enfermedad al momento de la cirugía, no importa si esta se realizó al diagnóstico o después de quimioterapia pre operatoria (excepto para el estadio I).

Estadio I: El tumor es limitado al riñón y es completamente resecado. La cápsula está intacta y no hubo ruptura antes o durante la cirugía. El tumor no debe haber sido biopsiado. Se especificará con una **E** en los casos en que se encuentre: Pseudocápsula inflamatoria. Infiltración de la cápsula. Invasión de los vasos intrarrenales. Invasión del hilio renal.

Estadio II: Tumor que se extiende más allá del riñón pero es completamente resecado. Hay extensión regional del tumor por ej: penetración a través de la cápsula dentro de la grasa perirrenal. Los vasos fuera del riñón pueden estar infiltrados o conteniendo trombo tumoral. Puede haber contaminación al flanco durante la cirugía. No hay tumor más allá de las márgenes de resección.

Estadio III: Enfermedad residual no hematogena confinada al abdomen. Cualquiera de las siguientes condiciones:

a- Nódulos linfáticos del hilio renal o para aórticos u otros son encontrados en la biopsia con infiltración tumoral.

b- Contaminación peritoneal difusa antes o durante la cirugía.

c- Implantes en el peritoneo.

d- Tumor que se extiende más allá de las márgenes quirúrgicas tanto micro como macroscópicamente.

Estadio IV: Enfermedad metastásica hematógena. Por ejemplo a nivel de Pulmón, hígado, hueso, cerebro y médula ósea.

Estadio V: Tumor bilateral al diagnóstico.

**Plan de tratamiento:**

Cirugía:

Tumores Operables:

Todo paciente con tumor que sea considerado como resecable debe llevarse a sala para nefrectomía luego de que todos los exámenes hayan sido completados.

Tumores Irresecables:

Todo paciente con tumor que sea considerado irresecable debe recibir quimioterapia pre operatoria, previa comprobación histológica mediante biopsia percutánea. Los criterios para ser considerado en este grupo son:

- Invasión de la VCI determinada por ultrasonido (U/S) o por TAC o ambos.
- Tumores de gran tamaño donde el acceso al hilio renal sería difícil o puede haber riesgo de ruptura, especialmente si son del lado derecho e invaden Hígado por continuidad de acuerdo al TAC.
- Tumores que hayan sido considerados como resecables, pero que en el momento de la cirugía se encuentre que su resección quirúrgica es riesgosa y se realice únicamente biopsia.

**QUIMIOTERAPIA GRUPO A CON CIRUGIA INMEDIATA**

**HISTOLOGIA FAVORABLE: – ESTADIO I y II**

**Inducción:**

VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	Evaluación
Actino			Actino			Actino	
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	2	3	4	5	6	7	8

Semanas

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada semana (total 7 dosis)

Actinomicina (ACTINO): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semana de por medio (total 3 dosis)

**Mantenimiento:**

VCR	Evaluación						
Actino							
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
9	12	15	18	21	24	27	28

Semana

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada 3 semanas (total 7 dosis)

Actinomicina (ACTINO): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada 3 semanas (total 7 dosis)

**GRUPO A - CIRUGIA INMEDIATA**

**HISTOLOGIA FAVORABLE - ESTADIO III**

**Inducción:**

VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	Evaluación	Radioterapia
ACTINO		EPI		ACTINO		EPI		
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	2	3	4	5	6	7	7	8 y 9

Semanas

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada semana (total 7 dosis)

Actinomicina (ACTINO): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semanas 1 y 5 (total 2 dosis)

Epirrubicina (EPI): 50 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semanas 3 y 7 (total 2 dosis)

DAR 50% DE LA DOSIS ANTES DE RADIOTERAPIA

Radioterapia (RT): AL LECHO TUMORAL CON UNA DURACION DE 2 SEMANAS

**Mantenimiento:**

VCR	VCR	VCR	Evaluación										
Actino	EPI	Actino											
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	46

Semana

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada 3 semanas (total 14 dosis)

Actinomicina (ACTINO): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semanas 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48 (total 7 dosis)

Epirrubicina (EPI): 50 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semanas 15, 21, 27, 33, 39 y 45 (total 6 dosis)

**GRUPO A - CIRUGIA INMEDIATA**

**HISTOLOGIA DESFAVORABLE - ESTADIOS I Y II**

**Inducción:**

VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	Evaluación
ACTINO		ACTINO		ACTINO		ACTINO	
EPI		EPI		EPI		EPI	
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	2	3	4	5	6	7	8

Semanas

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada semana (total 7 dosis)

Actinomicina (ACTINO): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semana de por medio (total 4 dosis)

Epirrubicina (EPI): 50 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semana de por medio (total 4 dosis)

**Mantenimiento: No dar EPI luego de la semana 18.**

VCR	Evaluación						
Actino							
EPI	EPI	EPI	EPI				
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
9	12	15	18	21	24	27	28

Semana

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada 3 semanas (total 7 dosis)

Actinomicina (ACTINO): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada 3 semanas (total 7 dosis)

Epirrubicina (EPI): 50 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada 3 semanas hasta la 18 (total 4 dosis)

**GRUPO A - CIRUGIA INMEDIATA**

**HISTOLOGIA DESFAVORABLE - ESTADIO III**

**Inducción:**

VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	Evaluación	Radioterapia
ACTINO		ACTINO		ACTINO		ACTINO		
EPI		EPI		EPI		EPI		
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	2	3	4	5	6	7	7	8 y 9

**Semanas**

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada semana (total 7 dosis)

Actinomicina (ACTINO): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semana de por medio (total 4 dosis)

Epirrubicina (EPI): 50 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semana de por medio (total 4 dosis)

**DAR 50% DE LA DOSIS ANTES DE RADIOTERAPIA**

**Radioterapia (RT): AL LECHO TUMORAL CON UNA DURACION DE 2 SEMANAS**

**Mantenimiento: No dar EPI luego de la semana 24.**

VCR	Evaluación											
Actino												
EPI	EPI	EPI	EPI	EPI								
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42		43

**Semana**

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada 3 semanas (total 11 dosis)

Actinomicina (ACTINO): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada 3 semanas (total 11 dosis)

Epirrubicina (EPI): 50 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semanas 12, 15, 18, 21 y 24 (total 5 dosis)

## GRUPO B - TUMORES IRRESECABLES

### QUIMIOTERAPIA PRE OPERATORIA

#### Inducción:

VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	Evaluación
Actino			Actino			Actino	y Cirugía
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	2	3	4	5	6	7	8

#### Semanas

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada semana (total 7 dosis)

Actinomicina (ACTINO): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semana de por medio (total 4 dosis)

La quimioterapia luego continúa de acuerdo al estadio pos quirúrgico y al reporte patológico. Luego de la cirugía se inicia el Mantenimiento, el cual se dará en la misma forma que en los casos en que se hace la cirugía inmediata y de acuerdo al estadio y al tipo de histología.

## GRUPO B - TUMORES IRRESECABLES Y

### ESTADIO IV

#### Inducción:

Cirugía*	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	VCR	Evaluac.	RT
Biopsia	Actino		Actino			Actino		
O	EPI		EPI			EPI		
Nefrectomía	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
0	1	2	3	4	5	6	7	8 y 9

#### Semanas

#### \* BIOPSIA O NEFRECTOMIA

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada semana (total 6 dosis)

Actinomicina (ACTINO): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semana de por medio (total 3 dosis)

Epirrubicina (EPI): 50 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semana de por medio (total 3 dosis)

DAR 50% DE LA DOSIS ANTES DE RADIOTERAPIA

Radioterapia (RT): Al Lecho Tumoral y pulmón con una duración de 2 a 3 semanas

**Mantenimiento: No dar EPI luego de la semana 24.**

VCR	Evaluación											
Actino												
EPI	EPI	EPI	EPI	EPI								
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	43	

**Semana**

Vincristina (VCR): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada 3 semanas (total 11 dosis)

Actinomicina (ACTINO): 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo cada 3 semanas (total 11 dosis)

Epirrubicina (EPI): 50 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo semanas 12, 15, 18, 21 y 24 (total 5 dosis)

\* La dosis de Epirrubicina y Actinomicina se debe reducir al 50% antes de radioterapia.

**Cirugía:** Debe realizarse cuando se considere posible, de preferencia al finalizar la inducción.

**Radioterapia:**

\*\* La dosis total de Epirrubicina cuando se da RT a pulmón debe de ser de **300 mg/m<sup>2</sup>**, de lo contrario se dará 480 mg/m<sup>2</sup>.

**GRUPO B, ESTADIO V**

Se debe hacer siempre biopsia percutánea al inicio y dar quimioterapia citoreductora para tratar de hacer nefrectomías parciales y salvar el máximo posible de tejido renal.

Posteriormente se continuará de acuerdo al estadio quirúrgico - patológico del riñón que se encuentre más afectado al momento de la cirugía.

## 6- MANEJO DE NIÑOS CON RABDOMIOSARCOMA Y OTROS SARCOMAS

### Definición de Bajo Riesgo (sólo histología embrionario-botrioides)

#### Subgrupo A:

- Localización favorable órbita-cabeza-cuello, no parameningeo (PM), genitourinario (GU), con excepción de vejiga o próstata. Tumor de cualquier tamaño, resección completa o residuo microscópico, [ganglios clínicamente negativos] [E<sub>1</sub>, GI-II, (N<sub>0</sub>)].
- Localización favorable, tumor de cualquier tamaño, tumor macroscópico **sólo órbita**, [ganglios clínicamente negativo] [E<sub>1</sub>, GIII (N<sub>0</sub>) **sólo órbita**].
- Localización desfavorable, tumor < 5cm en diámetro, **resección completa**, [ganglios clínicamente negativos o desconocidos] [E<sub>2</sub>, GI, (N<sub>0</sub> o N<sub>x</sub>)].

#### Subgrupo B:

- Localización favorable, tumor de cualquier tamaño, enfermedad microscópica residual, (**ganglios clínicamente positivos**) [E<sub>1</sub>, GII, (N<sub>1</sub>)].
- Localización favorable, tumor de cualquier tamaño, tumor macroscópico **sólo en órbita**, [ganglio clínicamente positivo], , [E<sub>1</sub>, GIII, (N<sub>1</sub>), **sólo órbita**].
- Localización favorable (excepto órbita), tumor de cualquier tamaño, tumor macroscópico residual, (ganglio clínicamente positivo, negativo o desconocido) [E<sub>3</sub>, GIII (N<sub>0</sub>, N<sub>1</sub>, N<sub>x</sub>)].
- Localización desfavorable, diámetro ≤ 5cm, tumor microscópico, ganglios clínicamente negativos o desconocidos [E<sub>2</sub>, GII (N<sub>0</sub>, N<sub>x</sub>)].
- Localización desfavorable, diámetro ≤ 5cm, con ganglios clínicamente positivos o tumor > 5cm de diámetro, sin importar status ganglionar con resección completa o tumor microscópico [E<sub>3</sub>, GI-II (N<sub>0</sub>, N<sub>1</sub>, N<sub>x</sub>)].

### Definición de Alto Riesgo

Todos los pacientes con metástasis (Grupo IV), excepto los pacientes < de 10 años con histología embrionaria (1/3 del total del Grupo IV, FFS del 50%) (Grupo IV favorable).

Alto riesgo: ~15% del total de pacientes FFS 20% (IRSIII).

### Definición de riesgo Intermedio

Todos los pacientes sin metástasis que no son bajo riesgo (~50% de los casos).

Grupo IV “favorable” se asigna a riesgo intermedio (~5% de los pacientes).

### Clasificación por categoría de riesgo, IRS-IV

	<u>Grupo</u>		
	I	II	III
Estadio			
1	Bajo	N <sub>0</sub> -Bajo	órbita-Bajo
1	-	N <sub>1</sub> -Intermedio no	órbita-Intermedio
2	Bajo	Intermedio	Intermedio
3	Intermedio	Intermedio	Intermedio

Grupo IV, edad <10 años, histología embrionaria: Intermedio

Grupo IV, otros: Alto riesgo.

### Grupos Post-cirugía del IRSG

- Grupo I Enfermedad localizada, resección completa.
- Grupo II Enfermedad residual microscópica.
- Grupo III Resección incompleta o biopsia con enfermedad macroscópica residual.
- Grupo IV Metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

### **Clasificación TNM modificado por IRSG**

<b>Estadio</b>	<b>Localización</b>	<b>Tamaño</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
1	órbita-párpado, cabeza y cuello excluyendo parameningeos [PM]), GU (excluyendo vejiga-próstata)	Todos	$N_0$ o $N_1$ o $N_x$	$M_0$
2	Vejiga próstata, Extremidad, PM, Otros (tronco, retroperitoneo, etc.)	$\leq 5$ cm	$N_0$ o $N_x$	$M_0$
3	Vejiga-próstata, Extremidad, PM, Otros (tronco, retroperitoneo, etc)	$\leq 5$ cm >5 cm	$N_1$ $N_0$ o $N_1$ o $N_x$	$M_0$ $M_0$
4	Todos	Todos	$N_0$ o $N_1$	$M_1$

### **Tratamiento**

Grupo de bajo riesgo:

Subgrupo A

Semana

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	12#										
V	V	V	V	V	V	V	V	V			
	EV										
A			A*			A*			A		
			XRT	&	&	&	&	&	(GII-III)		

# Este ciclo de 12 semanas se repite un total de 4 veces, empezando en las semanas 0, 12, 24 y 36, finalizando en la semana 45.

Para niños < 3 años o mayores pero con una superficie cultural de < 0.6m<sup>2</sup> se calcula la dosis se calcula por kg. Para niños < 1 año se calcula el 50% de la dosis basado en el peso en kg.

**\*durante la radioterapia no se administra Actinomicina-D.**

**Subgrupo B**

Semana

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	12#										
V	V	V	V	V	V	V	V	V			
	EV										
A				A*		A*				A	
C				C		C				C	
			XRT	&	&	&	&	&	(si necesaria)		

# Este ciclo de 12 semanas se repite un total de 4 veces, empezando en las semanas 0, 12, 24 y 36, finalizando en la semana 45. La ciclofosfamida no se administra en las semanas 21, 33 y 45.

**\*durante la radioterapia no se administra Actinomicina-D.**

**Esquema riesgo intermedio y alto:**

**(Inducción hasta la semana 16, mantenimiento inicia semana 20 y finaliza la semana 43).**

En los ciclos de VAC, la ciclofosfamida se administra a 2.2 g/m<sup>2</sup>.

Semana

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
12											
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
V	EV										
A		A					A		A*		
	A*										
C			C			C			C		
C											
									XRT	&	&
&											

Semana

13	14	15	16	20	21	22	23	24	25	28
				EV						EV
			V	V	V	V	V	V	V	
			A	A				A		
			C	C				C		

XRT & (excepto PM que inician semana 0)

**\*durante la radioterapia no se administra Actinomicina-D.**

**Esquema riesgo intermedio y alto**

Semana

29	30	31	32	33	34	38	39	40	41	42	43
	46										
V			V	V	V	V	V	V	V	V	V
	EV										
A			A			A			A		
C			C			C			C		

**Dosis de quimioterapia**

Actinomicina D 1.5 mg/m<sup>2</sup>, (máximo de 2.5 mg dosis) IV x 1d

Total máximo: Actinomicina D = 2.5 mg x 4/ciclo x 4 = 40 mg en 45 semanas.

Durante la radioterapia no se administra actinomicina D.

Ciclofosfamida Los ciclos de VAC, se administran a 2.2 g/m<sup>2</sup>. 2.2 g/m<sup>2</sup> (sin uso de G-CSF) IV x 1d, a pasar IV diluido en 6 horas.

MESNA 450 mg/m<sup>2</sup>/dosis, inicia antes (0, 4 y 8 H) y c/4 h x 3 veces después de la Ciclofosfamida (MESNA se calcula basado en a la superficie corporal sin tomar en cuenta la edad).

Vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup> (máximo de 2 mg) IV x 1d

Total máximo: VCR = 2.0 mg x 9/ciclo x 4 = 72 mg en 45 semanas

Para niños < 3 años o mayores pero con una superficie corporal de < 0.6m<sup>2</sup> se calcula la dosis en base al peso en kg.

Vincristina: 0.05 mg/kg x 1

Actinomicina D: 0.05 mg/kg x 1

Ciclofosfamida: 100 mg/kg/d x 1 d

Para niños < 1 año se calcula el 50% de la dosis basado en el peso en kg

Si se tolera el primer ciclo (no hay retraso en la administración del siguiente ciclo, ANC <500 por < 7 días, recuperación adecuada de plaquetas, cultivos de sangre negativos, toxicidad que no ponga en peligro la vida), considerar aumentar la dosis al 75% y luego al 100%.

Profilaxis TMP-SMX:

TMP – 75 mg/m<sup>2</sup>/d BID en tres días consecutivos a la semana (viernes, sábado y domingo).

### Tratamiento Intratecal

Los tumores que se extienden intracranialmente desde el primario (por CT o RM) o que provoque la erosión de la base del cráneo reciben radioterapia desde el día 0. La radioterapia espinal inicia la semana 18.5, al menos que exista compresión medular en cuyo caso se da la radioterapia de forma inmediata. No está contemplado el uso de quimioterapia intratecal.

### Guía de radioterapia

Los pacientes reciben radioterapia de acuerdo al estadio TNM y al grupo clínico. Se ha de usar la irradiación por fotones de megavoltaje (bomba de cobalto 60 o acelerador lineal con una energía mínima de 4 MV y máxima de 20MV) usando volúmenes convencionales. La fracción de radioterapia es 1.8 Gy-día. Durante la radioterapia no se administra Actinomicina-D. El volumen a irradiarse es el volumen tumoral pre-quirúrgico y pre quimioterapia más un margen de 2 cm. La radioterapia se interrumpe si el recuento absoluto de neutrofilos es < de 750 mm<sup>3</sup> o el recuento de plaquetas es < 75,000 mm<sup>3</sup>. Para interrupciones de 2-3 semanas se repone una fracción, y para interrupciones mayores de 3 semanas se reponen 2 fracciones (también ver tabla 1).

Pacientes de bajo riesgo (sólo tumores embrionarios o botroides):

La mayoría de los pacientes de bajo riesgo reciben la radioterapia a partir de la semana 3. La excepción son los pacientes con RMS en el Grupo clínico III y con primarios de **vulva, utero**, y lesiones superficiales de **cabeza y cuello (no parameningeos)** en los cuales se inicia en la semana 12 para permitir un cirugía de second look. Pacientes con primarios de **vagina** recibirán hasta la semana 12 si tienen los ganglios positivos, o hasta la semana 28 si tienen los ganglios negativos.

Pacientes de riesgo intermedio y alto:

En general se inicia la radioterapia en la semana 12, inmediatamente después de la quimioterapia. Se efectúa cirugía de second look, la radioterapia se comienza 2 semanas después, inmediatamente después de la quimioterapia.

Los pacientes con enfermedad del Grupo III, con primario parameningeo y con evidencia de extensión intracranial inician la radioterapia en la semana 1 (día 0).

Los pacientes con enfermedad del Grupo II y III, con primarios parameningeos y con erosiones de la base del cráneo y/o parálisis cerebral **pero sin evidencia** de extensión intracranial inician en la semana 12 (día 84). Los pacientes con enfermedad del Grupo

IV, con primario parameningeo recibe la radioterapia de acuerdo a las guías anteriores tal y como no tuviera metástasis. Las metástasis a distancia se tratan la semana 12 (día 84).

Pacientes que requieran radioterapia de emergencia (compresión de la medula espinal) reciben la radioterapia semana 1 (día 0).

### **Radioterapia por estadio y grupo**

#### **Grupo**

		I	II	III
	<b>Estadio</b>			
1		NoXRT	XRT	XRT
2		XRT	XRT	XRT
3		XRT	XRT	XRT
4	XRT			

Grupo I + Estadio 2 y todos los Grupo II: 41.4 Gy

Todos los Grupo III (excluyendo primarios de vagina y vulva): 50.4 Gy

Grupo III primarios de vulva y vagina dependiendo de la cirugía “second look”: no XRT o 41.4 Gy.

Estadio 4: 50.4 Gy

### **Guía de cirugía**

El principio fundamental de una resección amplia y completa del tumor primario con una envoltura de tejido normal se debe intentar en la cirugía inicial y/o en las intervenciones siguientes. Excepción a esta regla son los primarios de órbita y posiblemente, pero no siempre algunas localizaciones del tracto genitourinario (ver tabla 1).

#### **Biopsias ganglionares**

La valoración clínica y evaluación por medio de estudios radiológicos se hace previo al inicio de cualquier tratamiento. Cualquier ganglio clínicamente involucrado se ha de confirmar patológicamente. Se aconseja la biopsia a cielo abierto.

La valoración patológica de los ganglios clínicamente afectados es de acuerdo a la localización del tumor primario; es mandatoria en los primarios de extremidad. Hay que ser agresivo en la toma de biopsias. El ganglio más distal a la lesión ha de estudiarse. Para las extremidades superiores es el ganglio supraclavicular ipsilateral y para las extremidades inferiores son los ganglios iliacos y/o para-aórticos. No existe beneficio de una disección ganglionar cuando existen metástasis a distancia.

## Re-excisión pre-tratamiento

El procedimiento quirúrgico inicial pudo haber sido efectuado antes de establecer el diagnóstico y/o antes de consultar al equipo oncológico y como consecuencia puede existir 1) tumor macroscópico residual, 2) enfermedad microscópica, o 3) falta de certeza en los márgenes.

En estas circunstancias el concepto de re-excisión pre-tratamiento (RRP) es aconsejable y ha de efectuarse cuando sea posible. Esto significa una re-excisión marcando todos los márgenes. Se ha de efectuar antes del inicio de la quimioterapia.

El estadiaje se determina en base a los resultados de la RRP. El procedimiento previo se considera como biopsia.

## 7- RETINOBLASTOMA

### Introducción:

-El retinoblastoma es un tumor maligno embrionario de la retina neural. Es congénito, aunque usualmente no es reconocido al nacimiento. Puede tener una tasa de crecimiento variable, originándose de uno o varios focos en uno o ambos ojos.

-Este es el tumor intraocular más frecuente de la niñez y puede ocurrir esporádicamente o puede ser heredado; los pacientes con el tipo heredado tienen una particular susceptibilidad a otros tumores malignos. -Alrededor del 80% son diagnosticados antes de los 3 a 4 años de edad, con una media de 2 años.

-Históricamente, la quimioterapia ha jugado un papel menor en el manejo del retinoblastoma, su uso generalmente ha sido limitado a aquellos niños con invasión local al nervio óptico, coroides, órbita o aquellos casos con metástasis a distancia.

-En nuestro Servicio, se ha pasado por diferentes etapas en el tratamiento de retinoblastoma: en todos los casos unilaterales la enucleación ha estado indicada. En las décadas de los setenta a ochenta se usó quimioterapia y radioterapia además de la cirugía. Posteriormente se individualizó la terapia a seguir, considerando la bilateralidad y la extensión del tumor.

-Las indicaciones para la enucleación han cambiado, esto gracias a mejores y más eficaces técnicas diagnósticas que nos permiten encontrar tumores más tempranamente y de menor tamaño, que pueden ser eliminados preservando el ojo y la visión.

Examen oftalmológico bajo anestesia

Examen físico completo, estado nutricional (Gomez)

Patología confirmando el diagnóstico de retinoblastoma (enucleación solamente, no biopsia)

Si la **visión se puede** preservar, el diagnóstico será clínico

Radiografía de tórax

Tomografía de las orbitas y cerebro

Tomografía computarizada de los pulmones (opcional)

Scan de huesos (opcional)

Médula ósea bilateral

Ecocardiograma y electrocardiograma

Laboratorios: Recuento de sangre completo (hemoglobina, blancos, diferencial y plaquetas)

Enzimas hepáticas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, albumina. Creatinina, urea y Orina general.

**Plan de tratamiento:**

**Retinoblastoma Intraocular:**

**Estadíos I, II, III y IV: tratamiento conservador.**

**Estadíos V: Enucleación.** Si hay algún factor de riesgo (corte del nervio óptico menor o igual a 5 mm o el tumor abajo de la lámina cribosa) el paciente debe recibir quimioterapia.

Esquema de Quimioterapia:

Ciclofosfamida (CFM) 30 mg/Kg IV en bolo 1 dosis.

Vincristina (VRC) 0.05 mg/Kg IV en bolo 1 dosis.

Ciclos cada 3 semanas para un total de 10 ciclos.

Si se realiza sólo cirugía se debe observar en forma rigurosa durante un año.

**Retinoblastoma Extraocular:**

**Estadíos I: Enucleación + QT**

**Estadíos II: Enucleación + QT + RT + QT I.T. (quimio intratecal)**

**Estadíos III: Biopsia de masa + QT + Enucleación + RT + QT I.T.**

**Estadíos IV: QT sistémica + RT (usando protocolo de Meduloblastoma)**

**Estadíos V: QT + QT I.T + RT.**

Esquema de Quimioterapia:

-Ifosfamida 1.8 g/m<sup>2</sup>/día x 5 días

-Etopósido (VP 16) 100 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días

-Cisplatino (CDDP) 90 mg/m<sup>2</sup>/día x 1 día

-VM 26 100 mg/m<sup>2</sup>/día x 1 día

-Ciclofosfamida (CFM) 30 mg/Kg IV en bolo 1 dosis.

-Vincristina (VRC) 0.05 mg/Kg IV en bolo 1 dosis.

-Epirrubicina (EPI) 2 mg/Kg IV en bolo 1 dosis.

Ifosfa	Ifosfa	Ifosfa	Evaluación	CDDP	Ifosfa	CDDP	Evaluación	Ifosfa
VP16	VP16	VP16		VM26	VP16	VM26		VP16
QT IT	QT IT	QT IT		RT + QT IT		QT IT		
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
1	4	7	9	10	13	16	17	19

### Semanas

CDDP	Ifosfa	CDDP	CDDP	Evaluación	CDDP	CFM	CFM	CFM	CFM
VM26	VP16	VM26	VM26		VM26	VRC	VRC	VRC	VRC
QT IT		QT IT			QT IT	EPI	EPI	EPI	EPI
↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
22	25	28	31	32	34	37	40	43	46

### Semanas

Los estadios I y II no pueden ser valorados en cuanto a respuesta clínica antes de los primeros 3 ciclos de Ifosfa y VP16, porque no tienen enfermedad medible, por eso serán analizados solamente en relación a la sobrevida libre de enfermedad.

Los estadios III a V tendrán condiciones de análisis en cuanto a respuesta clínica después de los 3 ciclos iniciales usando Ifosfa y VP16.

Estadío I: No recibirá QT IT ni RT externa.

Estadío II: Recibirá QT IT las semanas 1, 4, 7 y las posteriores conforme esquema de RT.

Estadío III: Seguirá esquema de QT previamente descrito. RT será iniciada a la semana 10.

Estadío IV: Pacientes con LCR positivo al diagnóstico recibirán mismo protocolo que Meduloblastoma.

Estadío V: Esguirá esquema previamente citado. RT a sitios comprometidos (excepto MO) 35 – 40 Gy.

Droga intratecal	< 2 años	> 2 pero < 3 años	> 3 años
Metotrexate	8 mg	10 mg	12 mg
Hidrocortisona	5 mg	8 mg	10 mg

### Retinoblastoma Bilateral:

-Vincristina (VRC) 1.5 mg/m<sup>2</sup>/día día 1.

-Etopósido (VP 16) 150 mg/m<sup>2</sup>/día x 3 días

- Carboplátinum (Carbo) 200 mg/m<sup>2</sup> /día x 3 días.

Se da un total de 4 ciclos cada 21 a 28 días.

### Protocolo Centroamericano

#### Método:

Este es un estudio prospectivo para evaluar un régimen de quimioterapia de 2 meses de duración, usando:

- Vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo (0.05 mg/Kg para niños < de 36 meses) dosis máxima 2 mg.
- Etopósido (VP 16) 150 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/Kg en < de 36 meses) se dará en infusión IV de 1 hora diluido en suero fisiológico.
- Carboplátinum 560 mg/m<sup>2</sup> (18.6 mg/Kg en < de 36 meses), se aplicará en una infusión IV de 1 hora diluido en suero fisiológico. Se hidratará al paciente con Solución # 2 a 10cc/Kg a pasar en 1 hora antes y después del carboplatinum.

*Quimioterapia:* (cada 4 semanas o 28 días por 6 ciclos)

Vincristina: 1.5mg/m<sup>2</sup>/día (si < de 10kg la dosis es 0.05mg/kg/dosis) al día 0 de cada ciclo

Etopósido: 100mg/m<sup>2</sup>/día (si < 10kg la dosis es 3.3mg/kg/dosis) en los días 0, 1 y 2 de cada ciclo

Carboplatin: 500mg/m<sup>2</sup>/día (si < 10kg la dosis es 16.7m/kg/dosis) en el día 0 de cada ciclo

Este ciclo de quimioterapia se aplicará cada 3 a 4 semanas hasta completar 6 ciclos. Se incluirán en el estudio todos los pacientes con retinoblastoma. El diagnóstico se hará por los hallazgos oftalmológicos, radiológicos y sonográficos, sin confirmación patológica. La ultrasonografía bidimensional es de particular valor para demostrar la presencia o ausencia de una masa en el segmento posterior, en casos donde el fondo de ojo puede ser oscurecido por desprendimiento o hemorragia. El retinoblastoma muestra reflectividad acústica alta debido al calcio y las muchas interfases entre áreas viables y necróticas. La identificación radiográfica de calcio intraocular es sugestiva de retinoblastoma, porque es extremadamente raro en cualquier otro tipo de enfermedad intraocular en la niñez.

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) de la órbita es más sensible para el diagnóstico que la radiografía simple de cráneo. La Resonancia Magnética usualmente no es necesaria, pero puede ser de ayuda en confirmar el diagnóstico cuando no hay calcio.

En la estadificación no hay un sistema estandarizado para la enfermedad que se extiende más allá del globo ocular; un sistema propuesto por investigadores del St. Jude Children's Research Hospital es el siguiente:

- Estadio I: tumor confinado a la retina.
- Estadio II: tumor confinado al globo ocular.
- Estadio III: extensión extraocular (regional).
- Estadio IV: metástasis a distancia.

Las medidas locales son: fotocoagulación, crioterapia y la posibilidad de radioterapia en placa.

## **8- CARCINOMA DE NASOFARINGE**

### **INTRODUCCION:**

El carcinoma de nasofaringe es un tumor raro en niños. Sin embargo, en Costa Rica representa aproximadamente el 2.5% de los tumores sólidos en la niñez. De todos los carcinomas que se presentan en la infancia, éste es el más frecuente. Durante un período de 24 años (1979 a 1993), en el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños se diagnosticaron 1350 pacientes con tumores sólidos malignos, 86 (6%) tuvieron diagnóstico histológico de carcinoma y de estos los más frecuentes fueron los Carcinomas Indiferenciados de Nasofaringe.

La terapia apropiada para pacientes pediátricos sigue siendo controversial, principalmente debido a la baja incidencia en estas edades, que limita los estudios clínicos. Al mismo tiempo, las altas dosis de radioterapia (R.T.) que se dan a la nasofaringe y cuello en adultos, causan serios problemas en el paciente joven.

De 1979 a 1993, veintidós niños menores de 15 años fueron tratados en el HNN con quimioterapia pre y post radiación. La quimioterapia usada fue Ciclofosfamida y Adriamicina (o Epirrubicina) 6 dosis, posteriormente Cobaltoterapia 45 a 60 Grys en 5 a 6 semanas y luego quimioterapia hasta completar 1 año. La sobrevivencia actuarial a 10 años y la sobrevivencia libre de recaída fue de 65 y 63% respectivamente. Posteriormente se planteó un nuevo protocolo con Ifosfamida y Epirrubicina, usando hiperhidratación y Mesna como uroprotector; se alternó con Metotrexate intravenoso a 1 g/m<sup>2</sup> con rescate leucovorínico y radioterapia. Ingresaron 4 pacientes, todos fallecieron por recidiva, un quinto paciente no fue evaluable porque murió por hemorragia masiva antes de iniciar tratamiento.

## PROTOCOLO ACTUAL:

Desde 1996 el tratamiento que se usa es:

- Cisplátinum 100 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa en 6 a 8 horas el día 1.
- 5 Fluoracilo 1000 mg/m<sup>2</sup>/día días 1 a 4 en infusión IV de 24 horas (Dosis máxima 1gm).
- El esquema se repite cada 4 semanas, por un total de 6 ciclos.

Exámenes de laboratorio: Hemograma, Pruebas de función reanal, aclaramiento de creatinina, Electrolitos incluyendo Mg y P, pruebas de función hepáticas (proteínas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina AST y ALT),

Exámenes radiológicos: Rx de torax PA y lateral.

TAC de la nasofaringe con ventana ósea (puede incluir torax, abdomen y pelvis si los ganglios cervicales metastásicos son bajos y el sitio del primario es desconocido).

Resonancia Magnética: se indicara en caso de sospecha de invasión a SNC, perineural o vascular. Gamma óseo: recomendada con dolor óseo o elevación de la fosfatasa alcalina.

Biopsia: Citología con aguja fina: indicada en masas cervicales, metástasis de primarios de origen desconocido y sospecha de recidiva.

Biopsia abierta: indicada en citología con aguja fina sospechosa de linfoma, citología por aspiración no diagnóstica en el caso de un primario de origen desconocido, si la laringoscopia directa bajo anestesia general es positiva.

Estadaje: Tumor primario: TX: Información n o disponible.

T0: No evidencia del primario.

T1S: Ca in situ.

T1: tumor < 2 cm diámetro mayor.

T2: tumor >2cm <4 cm diámetro mayor.

T3: tumor > 4 cm diámetro mayor.

T4: tumor invade estructuras adyacentes (músculo, piel y hueso).

Ganglios linfáticos: N0: sin metastasis linfáticas.

N1: metástasis en un solo ganglio ipsilateral < 3cm.

N2a: metástasis en un sologanglio ipsilateral >3cm y<6 cm en su diámetro mayor.

N2b: metástasis en múltiples ganglios ipsilaterales, ninguno >6 cm.

N2c: metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales, ninguno >6 cm.

N3: metástasis a ganglios linfáticos >6 cm.

M0: sin metástasis a distancia.

M1: con metástasis a distancia.

En los casos avanzados se aplica la radioterapia en forma concomitante con la quimioterapia, siempre y cuando esto sea posible, ya que en algunas ocasiones puede ser difícil tener todos los trámites para la compra de servicios de radioterapia con Acelerador.

En estadios III y IV el esquema que se propone es el siguiente:

1. QT de inducción por 2 ciclos.
2. Si hay buena respuesta se dará quimioterapia y radioterapia concomitante.
3. Cirugía final de rescate o resección de enfermedad resistente.

En los casos de estadíos tempranos, se administran 3 ciclos de quimioterapia y luego se dará radioterapia a nasofaringe y cuello y posteriormente se dan 3 ciclos más de quimioterapia post RT.

La radioterapia que se usa es con Acelerador lineal de electrones a una dosis de 60 a 70 Gys a nasofaringe y cuello.

Mayor seguimiento y número de pacientes son necesarios para evaluar el impacto de este protocolo en la tasa de control local y la sobrevida de estos niños

## **9- TUMORES DE CELULAS GERMINALES**

### **Clasificación Histológica:**

- a. Germinoma:
- b. No invasivo: Germinoma intratubular (in situ)
- c. Invasivo: Seminoma, disgerminoma y germinoma.
- d. Teratoma: Maduro, Inmaduro y Maligno.
- e. Carcinoma embrionario
- f. Tumor del Seno Endodérmico
- g. Coriocarcinoma
- h. Gonadoblastoma
- i. Tumor maligno de Células Germinales con patrón mixto

### **Estadificación:**

La estadificación se lleva a cabo mediante los hallazgos radiológicos y los quirúrgicos. No hay una clasificación que sea universalmente aceptada. Parece más probable que el volumen de la enfermedad sea el factor pronóstico más importante. En este esquema vemos la clasificación de Brodeur:

Estadio I: Tumor localizado, completamente resecado.

Estadio II: Enfermedad residual microscópica, invasión capsular o compromiso de nódulos linfáticos.

Estadio III: Enfermedad residual macroscópica, compromiso nodal grueso, tumor en líquido ascítico o pleural.

Estadio IV: Metástasis a distancia.

### **Tratamiento:**

#### **Cirugía:**

La cirugía es hecha para tomar biopsias para comprobar la histología o para remover el tumor primario.

Este es usualmente un procedimiento electivo, pero ocasionalmente una cirugía de emergencia debe hacerse por una torsión testicular o de ovario.

Tumores de ovario o testículo en estadio I pueden ser curados con sólo cirugía. Este es también el tratamiento de elección de los teratomas sacro coccígeos benignos.

En tumores de ovario la salpingooforectomía con preservación del útero y el otro ovario es el tratamiento de elección. Al momento de la cirugía debe haber una cuidadosa investigación del epiplón, mesenterio y líquido ascítico, lo mismo que del otro ovario.

En tumores de células germinales intracraneanos debe haber comprobación histológica mediante cirugía esterotáxica o guiado por ultrasonido, si es posible.

#### **Radioterapia:**

Debido a que estos tumores son en su mayoría quimiosensibles o resecables quirúrgicamente, la radioterapia se debe reservar para casos especiales como por ejemplo: el control de tumores intra abdominales diseminados. Los tumores intra craneanos primarios han sido tratados tradicionalmente con radioterapia sola con tasas de curación del 70 al 80%. Sin embargo la quimioterapia tiene también buena respuesta.

#### **Quimioterapia:**

Estos tumores son bastante quimiosensibles y se han reportado buenos resultados con la combinación Vincristina, Actinomicina e Ifosfamida (IVA). Este es el tratamiento actual para los disgerminomas de ovario y seminomas.

Días 1 a 3 - Ifosfamida  $3 \text{ gm/m}^2$  /día se da en una infusión de 3 horas en suero glucosado, intravenosa diaria, con Mesna e hidratación, en días 1,2 y 3 para cada curso de tratamiento. (Total dosis por curso =  $9 \text{ g/m}^2$ ).

- Vincristina  $1.5 \text{ mg/m}^2$  (máximo en una sola dosis = 2 mg) es dada en una sola dosis intravenosa el día 1 del curso de IVA.

- Actinomicina D  $1.5 \text{ mg/m}^2$  (dosis máxima = 2 mg) en una sola inyección intravenosa el día 1 de cada curso de IVA.

- **Mesna:** 1800 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua de 24 horas, inicia simultáneamente con la Ifosfamida. Administrar líquidos para mantener la densidad urinaria < 1010 durante y de 8 a 12 horas después de la quimioterapia.

También se ha usado la combinación PVB: Cisplátinum, Vinblastina y Bleomicina o la combinación BEP: Bleomicina, Etopósido y Cisplátinum o Carboplátinum. De estos 2 esquemas se da de 6 a 8 ciclos, pero siempre dando al menos 2 ciclos más después de que los niveles de AFP vuelven a lo normal. La combinación que empleamos actualmente para tumores de células germinales es la siguiente:

1.- Cisplátinum (CDDP) 33 mg / m<sup>2</sup> / día x 3 días (Si peso es menor de 10 Kg = 2.6 mg/Kg./dosis # 1 dosis). Se administra en infusión continua de 6 a 8 horas de duración, en suero fisiológico. Se le adiciona a la solución: KCL (2 molar) 20 mEq / litro de solución, MgSO4 20% 4 cc / litro, Manitol 1 gramo / Kg de peso (máximo 25 gramos).

2- Etopósido (VP 16) 150 mg/m<sup>2</sup> (5 mg/Kg en < de 36 meses) se dará en infusión IV de 1 hora diluido en suero fisiológico), c/día por 3 días (si peso < de 10 Kg = 3.3mg/Kg/día por tres días).

3- Bleomicina 10 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo # 1 dosis (Si el peso es menor de 10 Kg = 0.33mg/Kg).

Los coclos se repiuten cada tres semanas

## 10- OSTEOSARCOMA

### Evaluación pre-tratamiento

-Historia clínica completa con examen físico, duración de los síntomas, grados de dolor, inmovilidad y descripción del tumor en la forma más completa posible.

-Hemograma completo y control metabólico.

-Rx de la extremidad incluirá: Tomografía Axial Computarizada (TAC) de la extremidad y tórax y Rx AP LAT de extremidad.

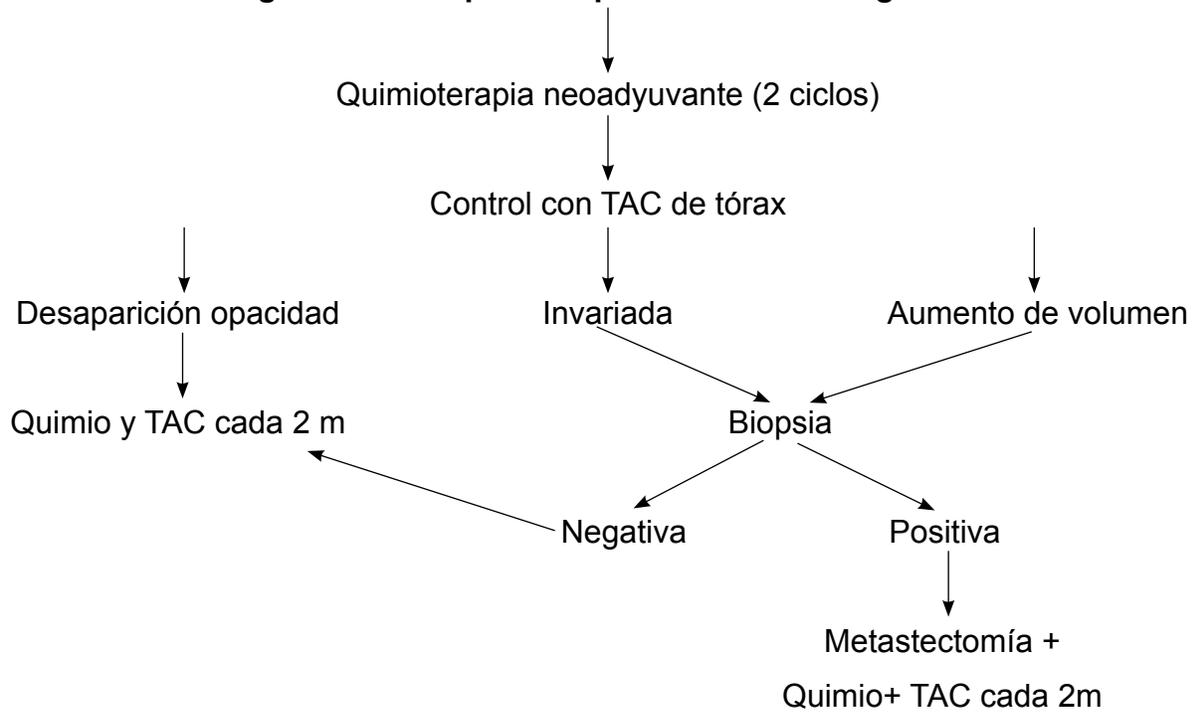
-Medición de creatinuria de 12 hr y creatinina sérica para obtener el aclaramiento endógeno de creatinina. -Electrocardiograma y ecocardiograma para detectar cardiotoxicidad por Epirubicina.

-Estudios de audiometría para determinar si hay toxicidad por Cisplatinum.

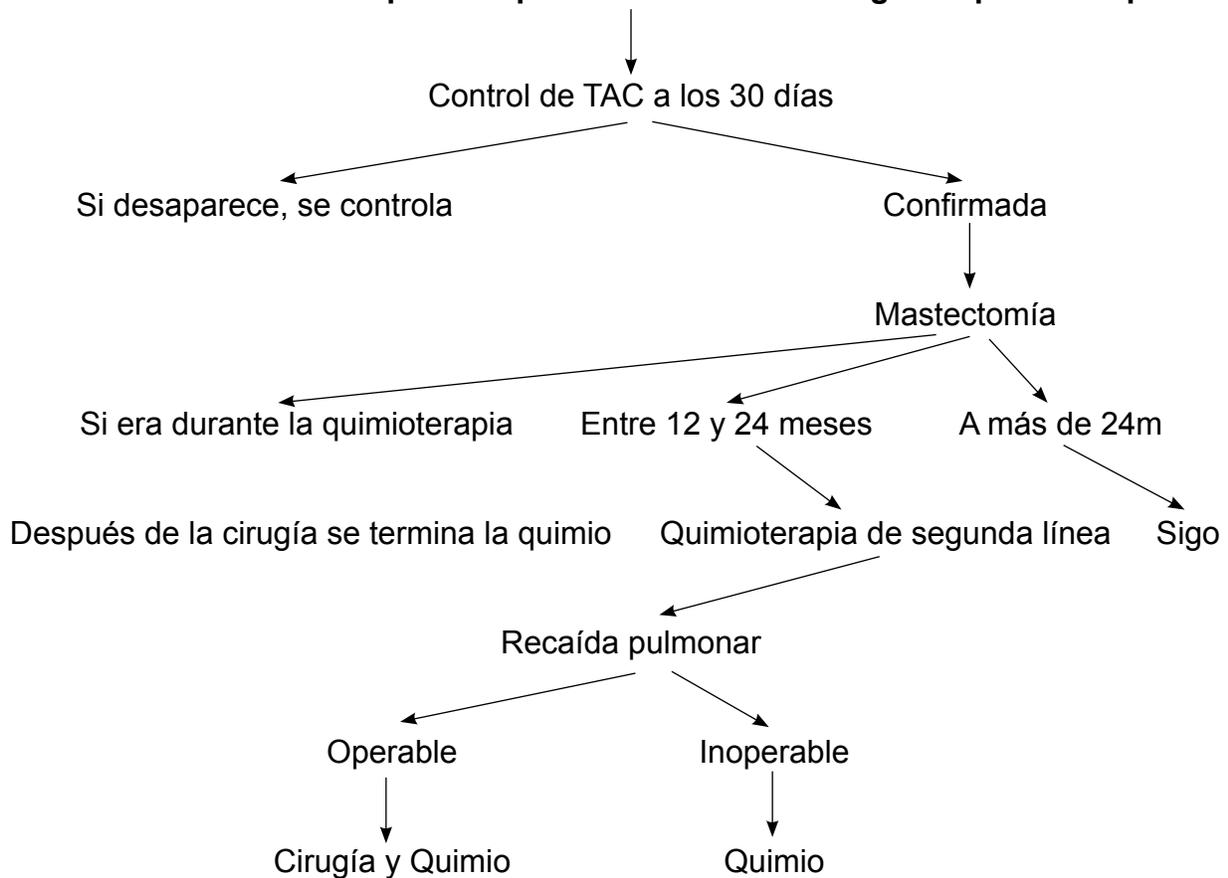
-Gamagrama óseo al ingreso y después de la quimioterapia preoperatoria.

-La biopsia debe hacerse con trócar para que no haya cicatriz que pueda dificultar el salvamiento del miembro, si no se tuviere el trócar la biopsia debe hacerse con una incisión anterior y de poca extensión, y que a juicio del cirujano no interfiera con una posible cirugía de salvamiento del miembro posteriormente.

**Diagnóstico de opacidad pulmonar en el diagnóstico**



**Encuentro de una opacidad pulmonar durante o luego de quimioterapia**



Esquema terapéutico utilizado como primera línea HNN

Biopsia

Registro

P/A	I/E	P/A	Cirugía	I/E	P/A	I/E	P/A	I/E	
1	3	6	9	12	15	18	21	24	semanas

P: Cisplatino (CDDP) a 150 mg/m<sup>2</sup> #1 dosis

Adriamicina: 75 mg/m<sup>2</sup> # 1 dosis

I: Ifosfamida 3 gramos/m<sup>2</sup> # 3 dosis diarias

E: VP16 o Etopósido 150mg/m<sup>2</sup> # dosis diarias

Administración de la quimioterapia:

1-Cisplatino:

Controlar aclaramiento de creatinina en orina de 12 horas y control de electrolitos con calcio y magnesio.

Hidratar por 6 horas mínimo antes de inicio de la infusión con suero Suero mixto al 0,3% + KCL al 2 molar a 1 cc/100 cc de solución a 3 litros/m<sup>2</sup>.

*Hidratar 12 horas antes del inicio del CDDP con S. Glucosado 5% +NaCl, KCL, Sulfato de magnesio, Carbonato de calcio.*

CDDP diluido en solución glucosada al 5% a 3 litros/m<sup>2</sup> en infusión de 8 horas+10cc KCL 2 molar/litro+1,5cc de sulfato de magnesio (3cc/litro) + Manitol 1 gramo/Kg de peso hasta un máximo de 25 gramos a pasar en 6 a 8 horas. *Pasar en 24 horas.*

*Hiperhidratar por 12 horas posterior a la infusión.*

*No hidratación post-CDDP.*

2-Adriamicina:

*Realizar Ecocardiograma previa a su aplicación.*

*Diluir en suero glucosado 5% en 6 horas IV en infusión continua.*

3-Ifosfamida:

*Solución de mantenimiento con Solución glucosada 5%+ NaCl +KCl 6 horas antes de iniciar la infusión de Ifosfamida.*

*Mesna a 30% la dosis de Ifosfamida en bolo antes de inicio de infusión de Ifosfamida.*

*Ifosfamida + igual dosis de Mesna en Suero Glucosado 5% a 3litros /m<sup>2</sup> en infusión de 6 horas.*

Hidratación pre-quimioterapia con suero mixto al 0,3% a 3 litros/m<sup>2</sup> + Mesna a 1 gramo/litro a pasar a 125cc/m<sup>2</sup>/hora durante 6 horas antes de iniciar la Ifosfamida.

Ifosfamida a 3 gramos/m<sup>2</sup> + Mesna a 0,6 gramos/m<sup>2</sup> en un volumen de infusión de 375cc/m<sup>2</sup> a pasar a 125cc/m<sup>2</sup>/hora por 3 horas.

Realizar estudios por hematuria microscópica en cada turno durante la infusión de Ifosfamida.

No se realiza hidratación postquimio.

Vigilar que diuresis sea mayor o igual a 750cc/m<sup>2</sup>.

litro a pasar a 125cc/m<sup>2</sup>/hora durante 15 horas después de finalizar la Ifosfamida.

4-Etopósido (VP-16):v

Dilución mínima de 0,5 mg/cc en suero fisiológico en infusión intravenosa de 1 hora.

Esquema terapéutico Italiano para Osteosarcoma localizado:

**Brazo A:**

Quimioterapia prequirúrgica:

M: Metotrexate a 12 g/m<sup>2</sup>

P: Cisplatino o CDDP: 120 mg/m<sup>2</sup>

A: Adriamicina 75 mg/m<sup>2</sup>



Quimioterapia postquirúrgica:

M: Metotrexate a 12 g/m<sup>2</sup>

P: Cisplatino o CDDP: 120 mg/m<sup>2</sup>

A: Adriamicina 75 mg/m<sup>2</sup>

I: Ifosfamida a 10g/m<sup>2</sup>

Con necrosis = 90%:



Con necrosis < 90%:

A	I	M	M	P	A	I	M	M	P	A	I	M	M	P	M	M
9	12	15	16	17	20	23	26	27	28	31	34	37	38	39	42	43

semanas

**Brazo B:**

Quimioterapia prequirúrgica:

Con Ifosfamida a 6g/m<sup>2</sup>

Adriamicina a 70mg/m<sup>2</sup>

M	P/A	M	I/P	I/A
0	1	4	8	11

semana

Quimioterapia postquirúrgica:

P/A	M	M	I/P	I/A	M	M	P/A	M	M	I/A	M	M
12	15	16	17	20	23	24	25	28	29	30	33	34

semanas

**Esquema terapéutico Italiano para Osteosarcoma metastásico al diagnóstico:**

Quimioterapia prequirúrgica:

M: Metotrexate a 12 g/m<sup>2</sup> infusión de 4 horas

P: Cisplatino a 120mg/m<sup>2</sup> en infusión de 48 horas

A: Adriamicina, Doxorubicina a 75mg/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas.

Ifosfamida: 15 g/m<sup>2</sup> en infusión continua por 5 días

				PB	PC	recolecta						
M	P/A	I	↓	M	P/A	I	Cirugía					
0	1	4	5	6	7	10	13-14					

Quimioterapia postquirúrgica:

A: Adriamicina, Doxorubicina 90mg/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas

I: Ifosfamida: 15g/m<sup>2</sup> en infusión de 5 días continuos.

M: Metotrexate escalado 3 g/m<sup>2</sup> a nivel prequirúrgico

HDEC: VP16 188 mg/m<sup>2</sup> y al día 4 agregar Carboplatino a 375mg/m<sup>2</sup> por 4 días con rescate de células periféricas a ls 72 horas del fin de la quimioterapia.

A	I	M	P	A	I	M	P	HDEC	+PBPC*+	HDEC
15	18	20	21	24	27	29	30	↓		↓
								33		37 sem

## **PATOLOGIA**

Una clasificación simplificada:

Osteoblástico 78%

Condroblástico 4%: responden bien.

Fibroblástico 4%

Telangiectásico <1%, <3%.

### ***Valoración de la pieza operatoria:***

#### Resección ósea segmentaria simple o con articulación:

El Patólogo debe ser informado de la evolución clínica del paciente y el resultado de los exámenes instrumentales realizados en el período prequirúrgico.

El material de fragmento óseo debe ser entregado al fresco. Se realiza fotografía.

Se deben estudiar todas las áreas dudosas y se deben señalar cuidadosamente los márgenes de resección.

Estas neoplasias deben ser muestreadas abundantemente porque en la misma lesión existen componentes de diverso grado de malignidad, como por ejemplo en los condrosarcomas la posibilidad de encontrar áreas de desdiferenciación a alto grado.

La inmunohistoquímica se puede hacer en los tejidos blandos comprometidos que se fijan directamente. El resto del material se debe descalcificar.

Si la resección comprende la epífisis del segmento esquelético y la articulación proximal se necesita valorar y documentar la eventual infiltración del cartílago epifisiario y de la cavidad articular.

Grado de respuesta histológica del tumor:

Grado I: Poco o ningún efecto de la quimioterapia.

Grado II: Respuesta parcial representada por una necrosis del 50%

Grado III: Necrosis de más del 90% del tumor pero con algunos grupos celulares viables.

Grado IV: No se observan células viables.

Las secciones del tumor deben ser tomadas con un grosor de 1.0 cm. Se debe tomar una sección longitudinal del tumor y tomar fotos del mismo. Se deben tomar medidas del tumor y calcular su volumen.

## 11. TUMORES PRIMITIVOS NEUROECTODERMICOS PERFÉRICOS (PNETs) Y SARCOMA DE EWING

Evaluación pre tratamiento:

1. Historia y examen físico completos.
2. Hemograma, pruebas de función hepática, renal y estudios cardiacos.
3. TAC o MRI del sitio primario y del pulmón. Tridimensional para determinar el volumen del tumor.
4. Gammagrafía ósea.
5. Médula ósea en todos los casos: aspirado bilateral anterior y posterior, biopsia bilateral, muestra en heparina, muestra en EDTA.

PLAN DE TRATAMIENTO:

1. cirugía: resecar el tumor tanto como sea posible después del tercer curso de quimioterapia.
2. RADIOTERAPIA: Después del ciclo # 7.

RT recomendada para todos los tumores de línea media no resecados completamente al diagnóstico (márgenes positivos). Esto se mantiene aunque el tumor sea posteriormente resecado y haya respondido a quimioterapia.

RT recomendada para tumores de las extremidades si después de la quimioterapia los márgenes de la cirugía son positivos o la cirugía es muy mutilante. La radioterapia no es recomendada en tumores de las extremidades completamente resecados con una respuesta completa reportada por patología.

RT a pulmón (1.200 cGy) si este estaba afectado al diagnóstico.

RT al sitio primario debe ser dada 5 días a la semana, 150 cGy/fracción, 2 fracciones por día (intervalos de 4 –6 horas). Preferiblemente los campos deben abarcar la masa tumoral encontrada al diagnóstico, con 3 cm de margen en todas las direcciones. Se recomienda una dosis total de 4.500 cGy para enfermedad residual microscópica, y 5.400 para todo lo demás, aunque la tolerancia del tejido puede ser un limitante de la dosis.

3. QUIMIOTERAPIA: Los pacientes se dividirán en riesgo estándar y riesgo alto. Siendo los de riesgo estándar aquellos que no puedan ser incluidos en el alto riesgo y con un volumen tumoral < 100 ml. Los de riesgo alto son: volumen tumoral > 100 ml, localización en línea media, con metástasis al diagnóstico y aquellos de bajo riesgo pero con una mala respuesta en la evaluación de la sexta semana.

Los de bajo riesgo se trataran con Vincristina, Ifosfamida y Adriamicina alternando con Vincristina, Actinomicina e Ifosfamida.

Vincristina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> (máx. 2 mg) en bolo IV el día 1.

Adriamicina 20 mg/m<sup>2</sup> en infusión IV en 1 hora días 1, 2 y 3

Ifosfamida: 2 GM/m<sup>2</sup> en infusión IV de 1 hora días 1, 2 y 3.

Mesna 3.6 GM/m<sup>2</sup>/día inicia 1 hora antes de la Ifosfamida en infusión IV continua por 24 horas los días 1, 2 y 3.

Hidratación: con suero mixto a 3 litros/m<sup>2</sup>/día desde 12 horas antes de comenzar la infusión de Ifosfamida.

Actinomicina: 0.5 mg/m<sup>2</sup> (máx. 1 mg) IV en bolo días 1, 2 y 3. Los ciclos se repiten cada 4 semanas.

Luego del 2do ciclo se realiza una evaluación si la respuesta es inferior a una reducción del 50% se cambia al protocolo de alto riesgo. Si la respuesta es buena se aplicaran 2 ciclos más, se evalúa nuevamente y se realizará cirugía para resección total. Luego de la cirugía se aplican 10 ciclos más alternando la Adriamicina. Entre el ciclo 7 y el 8 se debe programar radioterapia. Si la cirugía fue amplia y la respuesta histológica es pobre o si la cirugía no reseco márgenes y la respuesta histológica es buena a 45 Gy; si la cirugía fue marginal con pobre respuesta histológica 55 Gy.

Los pacientes de alto riesgo:

Se darán 7 ciclos de quimioterapia. Los ciclos se inician con un conteo de neutrófilos mayor de 500/μL y un conteo de plaquetas mayor de 100.000/μL, los intervalos pueden ser de 2 a 3 semanas. Los ciclos se pueden retrasar solo en caso de una infección o de la disfunción de un órgano mayor. La quimioterapia no debe ser retrasada en caso de que el paciente este completando un curso de antibióticos por una infección ya controlada o después de un episodio de fiebre/neutropenia. No se harán modificaciones por el grado o la duración de la mielo supresión.

Ciclos #1, #2, #3, y #6: "HD-CAV"

**Días 1 y 2:** Ciclofosfamida: 70 mg/Kg./día (pacientes < de 10 años), o 2.100 mg/m<sup>2</sup>/día en 6 horas.

Mesna: 70 mg/Kg., en infusión continua de 24 horas, inicia simultáneamente con la infusión de CFM.

**Días 1, 2 y 3:** Adriamicina: 25 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua de 24 horas (dosis total en 72 horas es

De 75 mg/m<sup>2</sup>)

Vincristina: =1.5 mg/m<sup>2</sup> IV stat 0.67 mg/m<sup>2</sup>/día o 0.022 mg/Kg./día (la que sea menor), en una infusión continua de 24 horas (con una dosis total de 2mg/m<sup>2</sup> o 0.067 mg/Kg.); con una dosis máxima de 0.67 mg/día o 2.0 mg en 72 horas.

**Día 5:** Factor estimulante de colonias 5μg/Kg/día por 5 días

Ciclos #4, #5, #7:

**Días 1 a 3:** VP16: 150 mg/m<sup>2</sup>/día en suero fisiológico en 1 hora (de la hora 0 a la hora 1).

Ifosfamida: 3000 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión de 1 hora de suero glucosado (desde la hora 1 a la 2).

**Mesna:** 600 mg/m<sup>2</sup>/día a las 0, 4, 8 horas de iniciado la Ifosfamida. Administrar líquidos para mantener la densidad urinaria < 1010 durante y de 8 a 12 horas después de la quimioterapia.

Día 5: Factor estimulante de colonias 5µg/Kg/día Subcutáneo por 5 días

PUNTOS ESPECIALES: Enjuagues con nistatina QID. Función renal periódica. Ecocardiograma antes de ciclos #3 y #7

## 12- HEPATOBLASTOMA

### Riesgo Estándar

Tumores que involucran menos de tres secciones del hígado, y completamente confinado al hígado.

Desde el momento del diagnóstico reciben una dosis inicial de CDDP y luego cada 15 días reciben 5 cursos de CDDP/Doxo cada 21 días. Se evalúa la respuesta del tumor con alfa feto proteínas e imágenes al día 36. Si la enfermedad está estable o es progresiva considerar cirugía radical o fase II de quimioterapia Si hay respuesta se administran dos ciclos más de quimioterapia antes de la cirugía

### Alto riesgo definición:

Tumores que involucran todas las cuatro secciones del hígado y /o evidencia de enfermedad extra hepática, abdominal o pulmonar, puede tener extensión a la vena cava, hepáticas y porta.

Los de alto riesgo reciben: 6 ciclos cada 15 días

**Nota: En Charla Dr. Santana se elimina Carboplatinum por no respuesta, tratamiento sugerido VCR, 5-FU y CDDP**

**CDDP** los días **1, 29, 57 y 85** antes de la cirugía y el día 15 después de la cirugía.

**Carboplatinum y Doxorubicina** los días **15, 43, 71** antes de la cirugía y 1 y 29 después de la cirugía.

Hiper hidratación previa con solución #2 (Contiene dextrosa 5g%, cloruro de sodio 300 mg %, cloruro de potasio 149 mg %; en miliequivalentes Na 51/litro, Cloruro 71/litro, Potasio 20/litro, Osmolalidad 395 mOm/litro de agua) a 3000 ml/día, más sulfato de Magnesio 8 mEq/litro (1.6 mEq/ml) más gluconato de Ca 8 mEq/litro (0.45 mEq/ml) dividido en 6 a 8 horas antes de la quimioterapia.

Antieméticos combinados.

**Cisplátinum CDDP:** 80 mg/m<sup>2</sup> # 1 en infusión IV durante 24 horas. Se pasa en suero fisiológico a 3000 ml/día, 120 ml/m<sup>2</sup>/hora, con KCl 20 mEq/litro más Sulfato de Magnesio (MgSO<sub>4</sub>) 20% 4 ml/litro 8 mEq/l más manitol 1 gm/Kg./litro (no más de 25 gm), más Gluconato de Ca 6 mEq/litro. Sin importar como esté el hemograma

Control estricto de ingestas y excretas para mantener una diuresis mayor de 400 ml/m<sup>2</sup> en 6 horas en caso contrario usar Furosemida a 0.5-1 mg/Kg. IV

**Carboplátinum** 500 mg/m<sup>2</sup> #1 dosis IV en 1 hora, diluido en suero glucosado a 80 ml/m<sup>2</sup>/hora o a 4 ml/Kg./hora en niños menores de 10 Kg. a pasar en 1 o 2 horas. Si hay disfunción renal se debe modificar la dosis.

**Doxorrubicina** 60 mg/m<sup>2</sup> #1 dosis IV diluido en suero glucosado a pasar en 48 horas, iniciando después del Carboplátinum. En la menor cantidad posible de líquido y por una vía separada de la hidratación.

Modificaciones por peso

< 5 Kg:

CDDP 1.7 mg/Kg. y aumentar de acuerdo a la tolerancia hasta 2.6 mg/Kg.

Carboplátinum 11.5 mg/Kg. aumentando en las dosis subsecuentes de acuerdo a tolerancia hasta 16.6 mg/Kg.

Doxorrubicina 1.34 mg/Kg. aumentando hasta 2.0 mg/Kg.

5 a 10 Kg.

CDDP 2.6 mg/kg

Carboplátinum 16.6 mg/kg

Doxorrubicina 1 mg/Kg./día por 2 días o 2mg/Kg. en 2 días.

**Riesgo Standard:** Después del diagnóstico todos los pacientes reciben una sola dosis de CDDP y 15 días después se randomizan en Régimen A PLADO (CDDP/DOXO) o régimen B CDDP solo.

Régimen A: consiste en que después de la dosis inicial a los 15 días, recibe 5 ciclos de la combinación CDDP/DOXO administrado cada 21 días y se evalúa la respuesta cada 2 ciclos midiendo el volumen del tumor y el descenso de las alfa feto proteínas. Si no hay respuesta se hace cirugía radical o se pasa a la fase II de quimioterapia

**Protocolo modificado:**

Para pacientes de alto riesgo con hepatoblastoma:

Por tener un peso menor de 10 Kg se emplearán las dosis calculadas por Kg. De peso para VCR y CDDP y para 5-FU se empleara la formula de 1 m<sup>2</sup> = a 30 Kg. de peso.

Se administraran 6 ciclos de quimioterapia y a los tres ciclos se evaluará la cirugía.

CDDP: 2.6 mg/Kg./dosis # 1 dosis

VCR: 0.05 mg/Kg/dosis # 1 dosis.

5-FU: 1gm/m<sup>2</sup>/dosis c/día por 4 días.

### **Fase II de quimioterapia para hepatoblastomas o hepatocarcinomas resistentes o en recaída**

Pacientes elegibles:

Pacientes con hepatoblastoma o hepatocarcinoma irresecables después de una primera línea de quimioterapia y no son elegibles para el trasplante de hígado.

Pacientes sin evidencia macroscópica de tumor recurrente pero con una elevación constante de las alfa feto proteínas (tres valores consecutivos con una semana de diferencia).

Pacientes con hepatoblastoma de alto riesgo con enfermedad estable al día 43 y no elegible para trasplante de hígado.

Pacientes deben tener una expectativa de vida más allá de tres semanas.

Plan de tratamiento:

Altas dosis de Ciclofosfamida y Mesna 2 ciclos iniciales cada 3 semanas y evaluar la resección del tumor y dos ciclos después de la cirugía.

Guía de la quimioterapia

Dosis y esquema:

Ciclofosfamida 2 gm/m<sup>2</sup> en infusión de 2 horas el día 1 y el día 2 (dosis total de 4 gm/m<sup>2</sup> cada 21 días.

Administración:

Iniciar hidratación a 3 litros/m<sup>2</sup> al menos 2 horas antes de la administración de CFM con glucosado al 5% y Na Cl 25 mEq/L, KCl 20 mEq/l y Gluconato de Ca 6 mEq/l. Mantener la prehidratación hasta tener una orina con una densidad < 1010.

Mesna 400 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo antes de iniciar el CFM.

CFM 2 gm/m<sup>2</sup> en una infusión de glucosado al 2.5 % con cloruro de sodio 0.45% a 125 ml/m<sup>2</sup>/hora.

Continuar con la hidratación como en el punto 1 a 125 ml/m<sup>2</sup>/hora con Mesna 2 gm/m<sup>2</sup>/ día hasta 24 horas después de la segunda dosis de CFM.

Es importante mantener la diuresis hasta un minimote 3 ml/Kg./hora y la densidad < 1010.

Furosemida (0.5 mg/Kg.) IV debería ser administrado 1 hora después de de la infusión de CFM.

Administrar cóctel antiemético.

Nota: El peso debe ser monitorizado 2 veces al día y los electrolitos una vez al día.

Ecocardiograma debe ser realizado antes de cada ciclo de CFM, por la potencial cardiotoxicidad sobretodo en los pacientes previamente tratados con antracíclicos.

### **13. DOSIS DE QUIMIOTERAPIA PARA NIÑOS DE < DE 10 Kg:**

Ciclofosfamida (CFM) 33.3 mg/Kg/dosis.

Vincristina (VCR) 0.05 mg/Kg/dosis

Procarbazina (PROCARBA) 3.33 mg/Kg por dosis

Prednisona (PRED) 2 mg/Kg/dosis

Vinblastina (VINBLA) 0.2 mg/Kg/dosis

Actinomicina 0.05 mg/Kg/ dosis

Adriamicina (ADRIA) 0.67 mg/Kg/dosis

Bleomicina (BLEO) es 0.33 mg/Kg/dosis

5-FU:  $30 \text{ Kg} = 1 \text{ m}^2 \times \text{Kg} = \text{X m}^2$

CDDP 1.7 mg/Kg. y aumentar de acuerdo a la tolerancia hasta 2.6 mg/Kg.

Carboplátinum 11.5 mg/Kg. aumentando en las dosis subsecuentes de acuerdo a tolerancia hasta 16.6 mg/Kg.

Doxorrubicina 1.34 mg/Kg. aumentando hasta 2.0 mg/Kg.

#### **5 a 10 Kg.**

CDDP 2.6 mg/kg

Carboplátinum 16.6 mg/kg

Doxorrubicina 1 mg/Kg./día por 2 días o 2mg/Kg. en 2 días.

Etopósido (VP 16) 5 mg/Kg en < de 36 meses si peso es menor de 10 Kg = 3.3mg/Kg/día por tres días

Carboplatin:  $500 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (si < 10kg la dosis es  $16.7 \text{ m/kg/dosis}$ ) en el día 0 de cada ciclo

Vincristina 0.025mg/Kg/dosis

## ONCOLOGIA NUTRICIONAL

La relación entre la desnutrición y padecimiento oncológico es un hallazgo clásico en la medicina. Desde el momento en que el conocimiento del metabolismo se va perfeccionando, este se asocio a una mejor comprensión del trastorno metabólico en el paciente portador de cáncer.

El concepto de Soporte Nutricional – metabólico se introdujo en la medicina a mediados de los 60 con el perfeccionamiento del soporte nutricional parenteral. Esto produjo un gran interés en la investigación de la nutrición, que ha continuado hasta el momento.

El avance de la biología molecular ha venido a revolucionar los procesos de diagnóstico y de tratamiento en todos los ámbitos de la medicina y el campo de apoyo nutricional ha recibido un gran impulso.

Estos tres componentes han desembocado en la estructuración de la oncología nutricional. La cual es un campo médico que compromete íntimamente a profesionales de la salud que trabajan en estas tres especialidades.

Los objetivos de la Oncología nutricional comprenden el investigar e implementar las metodologías nutricionales que ayuden a la prevención y tratamiento del paciente que sufre cualquier tipo de enfermedad maligna. Por lo tanto supera en mucha la idea de solamente alimentar un paciente con cáncer y se acerca a una nueva realidad donde este paciente junto con toda la tecnología más novedosa pueda tener la posibilidad de modificar el destino de su patología.

Este Simposium-Taller que se realizó los días 18 y 19 de marzo en el Hotel San José Palacio marcó el inicio de una fructífera relación entre profesionales de la salud que hasta el momento han trabajado por aparte.

Debo agradecer el gran entusiasmo que todos los participantes demostraron para que esta actividad fuera un éxito y produjera los frutos que todos esperaban.

También debo agradecer el gran apoyo brindado por El consejo Nacional de Cáncer, para la realización de dicho evento.

**Tema: Clasificación de tumores de acuerdo a impacto nutricional.**

### ***I- Desnutrición dependiente del tumor.***

#### **A) Clasificación de tumores en adultos:**

1. Sistema digestivo
2. Cabeza y cuello
3. S.N.C. y Espinal
4. Tórax y Mediastino
5. Genito urinario
6. Piel y tejidos blandos
7. Tumores óseos

**B) En niños:**

1. Linfoma no Hodgkin
2. S.N:C.

Según:

1. Estadio clínico
  - a. Tumores tempranos
  - b. Tumores avanzados
2. Sistemas
3. Población en riesgo

**A) Adultos:**

1. Digestivo
  - a. Esófago
  - b. Estómago
  - c. Páncreas
  - d. Colon y recto
2. Cabeza y cuello
  - a. Cavidad oral
    1. Piso de boca
    2. Lengua
    3. Amígdala
3. S.N.C. y Espinal
4. Tórax y Mediastino
5. Aparato Genito-urinario
6. Piel y tejido blando y tumores óseos

**B) Usuarios Especiales**

1. El adulto mayor
2. Usuario con SIDA
3. El niño

**Nota: son los usuarios de mayor riesgo nutricional.**

***II- Desnutrición independiente del tumor***

- A. Todos deben ser evaluados de acuerdo al diagnóstico
- B. Métodos de evaluación nutricional
- C. Medidas a tomar en forma inmediata
  - a. Peso-talla
  - b. Historia de pérdida de peso/tiempo

- c. Hemograma Hb-Linfocitos
- d. Electrolitos
- e. Función renal
- f. Función hepática

C. Grupos de riesgo

- a. Niños
- b. Ancianos
- c. Sidoso

**Tema: Protocolo de Soporte Nutricional y Cirugía**

A. valoración del paciente

- a. Grupo Médico tratante
- b. Grupo Soporte Nutricional

B. Valoración Bioquímica:

- a. Valoración de riesgo tumoral
- b. Clasificación del paciente

Bajo riesgo

Valoración bioquímica básica

Hemograma completo

Proteína total y fraccionada

Nitrogeno ureico y creatinina.

Alto riesgo

Valoración bioquímica completa

Pre-Albúmina

Pruebas seleciconadas (orina de 24 horas)

C. Definición de cirugía

¿SI?	¿NO?
-Curación	-Paliativa

D. Definición de apoyo nutricional:

- a. Corriente
- b. Especializado
- c. Pre-operatorio
- d. Post-operatorio

## 1-Grupo Oncológico

Define a su paciente

- a. Estadio
- b. Tipo
- c. Pronóstico

## 2-Grupo nutricional

Definición de requerimientos nutricionales.

Valoración nutricional estricta

3-Definición de implementación de la vía.

- a. Enteral \_\_\_\_\_ Preferencial
- b. Parenteral \_\_\_\_\_ Periférica-Central

E. Control y seguimiento

1I. Definición de objetivos de la terapia nutricional:

Apoyo a tratamiento de base

Rescate nutricional

Apoyo paliativo

2. Detección de complicaciones y deficiencias

3. Ambito

- a. Ambulatorias
- b. Hospitalarios

F. Suspensión de la terapia nutricional

- a. Impacto de la enfermedad y terapia neoplásica
- b. Aspectos éticos

Nota: ver recomendaciones del grupo de ética.

G. políticas Institucionales

Asesoría nutricional al Consejo Nacional de Cáncer para seguimiento de las políticas.

### **Tema: Protocolo de Soporte Nutricional en pacientes con quimioterapia**

A- Características del paciente con Quimioterapia

1-En su mayoría ambulatorios con necesidad de apoyo familiar

2-Existencias de enfermedades crónicas

3-Con déficit nutricional

4-Con cirugía (s) previa (s) y radioterapia

5-Frecuentemente combinado con radioterapia

Condiciones

a-Usual:

Mucositis

Enteritis

b- Situaciones inusuales: -Fístulas

-Intestino corto

B- Protocolo de Soporte Nutricional en pacientes con quimioterapia

Objetivos

- a. Establecer equipos de trabajo conjunto en el manejo del paciente con quimioterapia: (médicos, nutricionista, trabajo social, psicología, enfermera y farmacéutico).
- b. Evaluar el estado nutricional del paciente que recibe quimioterapia y darle seguimiento.
- c. Mejorar o mantener el estado nutricional del paciente.

Manejo del paciente ambulatorio

Evaluación

Historia clínica

Examen Físico

Valoración bioquímica

Hemograma-Electrolitos

Bun-Proteínas

Creatinina-Lípidos

Fx hepática-Glicemia

Valoración nutricional

Peso (actual y usual)

Talla

IMC

% pérdida de peso

Pliegue triceps

Evaluación alimentaria

Consumo actual

Consumo usual

Preferencias alimentarias

Cálculos requerimientos nutricionales

Intervención

Recomendaciones

Seguimiento

Dividir pacientes según riesgo nutricional

Paciente con bajo riesgo nutricional

Pacientes con riesgo moderado o alto

Control cada 3 meses ó antes sí:

-Pérdida de peso mayor de 5% en 1 mes.

-Intolerancia alimentación

-patología asociada

Control mensual, evaluación conjunta

Intervención

Oral:

Alimentación fraccionada.

Alimentos fríos: sabores y olor ligeros

No combinar alimentos con líquidos

Antiheméticos

Presentación adecuada de alimentos

Uso de suplementos nutricionales

Alimentación electiva

Evaluación

Establecer parámetros de evaluación

Evaluación del paciente: -bajo riesgo

-alto riesgo

Condición tratamiento: -tipo de prevención: -Evaluación

-Seguimientos

### **Tema: Protocolo de Soporte Nutricional y Radioterapia**

#### A- Objetivo general

Identificar, valorar y tratar a los pacientes que requieren soporte nutricional.

#### Objetivos específicos

1- Identificar a los pacientes que están en riesgo de desnutrición.

a- Ca de cabeza y cuello

b- Ca esófago

c- Ca pulmón

d- Ca de pelvis que requieren de irradiación abdominal

2- Identificar las vías de acceso nutricional

a. Oral: tipo de dieta: -completa o – incompleta

b. Enteral

c. Parenteral

3-Establecer el tipo de alimentación a suministrar

4- Crear una consulta de soporte nutricional ambulatorio para la valoración de estos pacientes.

5- Valoración global subjetiva

A-Historia clínica dietética basada en el tiempo

-Dos semanas

-Dos meses

-Seis meses

B-Trastornos gastrointestinales como:

-Anorexia

-Nauseas

-Diarrea

-Vómito

-Distensión abdominal

-Cólico

-Disfagia

C-Historia de peso:

-Peso usual

-Peso actual Basado en el tiempo de dos semanas a seis meses.

-Peso ideal.

D-Capacidad funcional

E-Examen físico:

-Peso – talla

-Edema-ascitis

-Masa muscular y grasa

F-estudios bioquímicos complementarios, para ubicar al paciente en uno de tres grupos:

\*Paciente nutricionalmente normal

\*Pacientes en riesgo de desnutrición

\*Pacientes con desnutrición moderada o severa

6-Reconocer los requerimientos calóricos, proteicos y de nutrientes específicos que requiere el paciente.

7-Identificar nivel de stress y/o, mala absorción que representa el paciente.

### C- Abordaje del problema

1- Identificados y ubicados los pacientes de acuerdo a:

a- Paciente bien nutrido

b- Paciente bien nutrido en riesgo

c- Paciente desnutrido moderado o severo

2- Radioterapia de acuerdo a condición nutricional

- El paciente bien nutrido inicia el tratamiento con radioterapia.
- El paciente en riesgo de desnutrición deberá ser referido a consejo dietético
- El paciente con desnutrición moderada a severa será referido a soporte nutricional
- El paciente con desnutrición severa o que no tiene posibilidades de recuperarse, deberá ser hospitalizado.
- El paciente que tiene trastorno gastrointestinales tales como anorexia requerirán orexígenos, sustitutos de la saliva o dietas especiales.

### 3-Manejo de complicación

- Cuando el paciente recibe tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia, especialmente en esófago deberá recibir inhibidores de 5 HT.
- Para el manejo de la diarrea es importante modificar la dieta tratando de eliminar fibras, lactosas y grasas.
- Tratar de utilizar alimentaciones especializadas baja en grasas y elementales.
- Para evitar mucositis se recomienda, una buena higiene oral, cambios en la dieta.

### 4-Radioterapia y nutrición enteral.

- Pacientes neoplásicas (esofágicas) del tracto aéreo-digestivos superiores considerar el uso de sondas adecuadas.
- Pacientes con sonda:
  - Evitar Fórmulas artesanales
  - Favorecer dietas completas en pacientes con lesiones aéreas digestivas.
  - Pacientes que requieran sonda por más de cuatro semanas, gastrostomías.
  - Pacientes en riesgo de broncoaspiración yeyunostomía.

## **Tema: Integración grupos de Soporte Nutricional y Servicios de Oncología**

### A-Objetivo general:

Establecer un plan para lograr una verdadera integración de los grupos de Soporte Nutricional y los Servicios de Oncología en Hospitales Nacionales y Regionales.

### B-Objetivos específicos:

I-Informar y educar a médicos, enfermería, nutrición y farmacéuticos sobre las funciones del grupo de Soporte Nutricional, para implementar el apoyo nutricional en todos los servicios de oncología interhospitalarios.

II-Implementar que todo paciente con diagnóstico de cáncer debe ser valorado por el grupo de Soporte Nutricional cuando el médico tratante halla realizado la valoración global subjetiva.

III-Integrar un miembro de los servicios de oncología en los grupos de Soporte Nutricional.

IV-Implementar la atención del paciente en forma ambulatoria por parte del grupo de Soporte Nutricional.

V-Concientizar a las autoridades presupuestaria de la C.C.S.S. sobre la importancia de los grupos de Soporte Nutricional.

VI-Evaluación del costo-beneficio del Soporte Nutricional en el paciente oncológico.

### C-Actividades.

1-Confeccionar un cronograma de actividades educativas con el Servicio de Oncología (charlas, discusión de casos, visita clínica, talleres, etc.)

2-La hoja de valoración global subjetiva, debe ser realizado por el médico interno o residente en Hospitales Nacionales y/o Especialista en Oncología en Hospitales Regionales.

3-Confeccionar la interconsultla y enviarla al grupo de Soporte Nutricional en los casos que lo ameriten.

4-Formar al miembro de servicio de oncología en los aspectos relevantes en Soporte Nutricional (talleres, rotación clínica, etc.) tanto en Hospitales Nacionales como los Regionales para cuando el paciente se traslade de Centro Hospitalario.

5-Solicitar a las direcciones médicas de cada centro hospitalario el espacio físico y tiempo en su jornada laboral para la atención a paciente ambulatorio.

6-Por sus estudios estadísticos en los centros hospitalarios.

7-Solicitar a Gerencias Médicas de C.C.S.S. y el Instituto Costarricense contra el Cáncer la representación en Simposios, Congresos, etc.

8-Confeccionar instrumentos de evaluación unificados para los centros hospitalarios.

9-Recolección y evaluación de datos estadísticos cada 6 meses.

### **Tema: Bioética y Soporte Nutricional**

A-Objetivo General:

Respecto a la integridad del ser humano para una mejor calidad de vida.

B-Legislación:

- El proceso del soporte nutricional en el paciente oncológico debe estar sujeto a las leyes vigentes en el Sistema actual de Salud. Tanto Institucionales como nacionales.

- Ley General de Salud.

- Ley de los derechos del niño.

-Ley de los derechos del paciente.

C-Procedimientos:

1- Para definir cuando iniciar o suspender el soporte nutricional se debe valorar en forma conjunta:

-Paciente

-Familia

-Equipo de soporte nutricional

-Equipo médico tratante

2- Brindar hoja de consentimiento de información del tipo de soporte nutricional que el paciente va a requerir y en que momento se le iniciará o suspenderá dicho soporte.

3- Mantener el soporte nutricional en el paciente Intra y Extra Hospitalario, si este es requerido (fórmulas especializadas, sondas, gastronomías, equipo y material necesario.)

4- Individualizar el tipo de soporte nutricional, según la patología, la respuesta esperada, el estado del paciente en forma integral (físico, psicológico, social, económico y religioso)

5- Incluir en el manejo y seguimiento del soporte nutricional a los Hospitales Regionales, para que lo continúen en los pacientes estudiados y tratados en los Hospitales Centrales.

### **Tema: Educación en el Soporte Nutricional y paciente Oncológico.**

#### **I-Introducción.**

La educación en el paciente con patología oncológica es fundamental para obtener mejor respuesta en relación al manejo y tratamientos dentro de ésta, la educación nutricional juega un papel importante debido a que su patología oncológica de fondo produce en la mayoría de los casos de desnutrición.

Esta educación debe estar dada principalmente por el Comité de Soporte Nutricional de los diferentes centros hospitalarios.

La educación debe de ir orientada al equipo de salud, al paciente y familiares.

Equipo de Salud:

#### **a-Personal Enfermería:**

- Manejo de bombas de infusión
- Complicaciones de la alimentación
- Cuidados de enfermería en general

#### **b-Médico:**

- Importancia del número de pacientes oncológicos
- Valoración subjetiva del paciente
- Tipos de alimentación
- Metabolismo del paciente oncológico
- Evolución y otros.

#### **c-Servicios de apoyo:**

- Como laboratorio, farmacia, nutrición.
- Importancia de la atención especializada en el paciente oncológico.

d-Paciente oncológico y familia:

-Resultado de la valoración y de la condición nutricional

-Importancia de la nutrición vs diagnóstico

-Preparación del paciente:

-Salud mental

-Tipo alimentación

-Vía a utilizar

-Complicaciones de la UN

II- Metodología:

Para llevar a cabo el programa educativo dirigido al equipo de salud, paciente y comunidad, se sugiere el siguiente proceso:

-Coordinación con el personal de salud en forma multidisciplinaria por medio de cursos de capacitación, charlas a nivel hospitalario sesiones clínicas.

-Seminarios y congresos a nivel nacional.

-Coordinación con el Cendeiss, Universidades y otros centros de capacitación para enfatizar la importancia del Soporte Nutricional en el paciente oncológico.

-Proyección a la población en general por los diferentes medios de comunicación y publicidad.

-Elaborar material didáctico dirigido al paciente, familia y comunidades sobre aspectos relacionados al soporte.

-Charlas y capacitación de comunidades a través de organizaciones existenciales en el país como por ejemplo; ONG, EBAIS y Educación Sostenida.

Nota: no se debe considerar en relación al control y seguimiento del paciente egresado, utilizar los diferentes recursos existenciales a nivel de salud; esto es clínicas periféricas, centros de salud, EBAIS y organizaciones de ayuda social con el fin de asegurar el seguimiento del soporte nutricional.

**Tema: Investigación en la terapia nutricional en el paciente oncológico**

A-Objetivo general:

Crear protocolos de investigación oncológico en nuestros hospitalarios.

B-Objetivos específicos:

1-Motivar a los estudiantes de las áreas involucradas, desde la formación de pre-grado sobre aspectos de investigación y cursos de nutrición.

2-Realización de protocolos por parte de las diferentes instancias comprometidas y proponerlos a los organismos superiores.

3-Dotar de tiempo al personal y proporcionar los incentivos necesarios.

4-Hacer revisiones de la literatura mundial y de trabajos de investigación, tomando de ellos lo que sea aplicable a nuestro medio.

5-debe existir una coordinación entre los comités de investigación, bioética y científico de cada hospital y el grupo que está realizando la investigación.

6-Promover el interés de las entidades de salud en realizar proyectos de investigación en este campo.

7-Cada hospital y cada servicio que maneja pacientes oncológicos debe presentar anualmente un proyecto de investigación basado en protocolos ya establecidos.

8-Dar a conocer los resultados de cada investigación ya sea por boletines informativos, seminarios u otros con la finalidad de que no exista duplicidad de estudios.

9-Compromiso formal de la Comisión Central de Soporte Nutricional, preparar para el año 2005, una actualización que sea incluida en la próxima actualización de las normas del cáncer.

## **NORMAS Y PROCEDIMIENTOS DEL CÁNCER EN COSTA RICA**

### **REUNIÓN DE CONSENSO DE LOS ONCOLOGOS RADIOTERAPISTAS**

#### **INTRODUCCIÓN GENERAL**

Los avances tecnológicos en el campo de las imágenes médicas y los sistemas de planificación cada vez más sofisticados, nos han permitido desarrollar técnicas de tratamiento de alta complejidad, ejemplo de ello es la planificación virtual en tres dimensiones para tratamientos de Radioterapia Conformacional y aún otros más complejos, como la Radioterapia de intensidad modulada, radioterapia estereotáxica, las cuales en los países desarrollados, ya están siendo utilizadas y son planificados mediante PET (Tomografía por Emisión Positrones). Todas estas novedosas técnicas están permitiendo depositar altas dosis de irradiación al volumen tumoral, con una dosis mínima a los tejidos sanos y por lo consiguiente nos permite poner en práctica el concepto de **ESCALACION DE DOSIS**; con lo que se ha podido obtener mejores tasas de curación, lo cual ha sido demostrado en forma contundentemente y con alto nivel de evidencia en cáncer de próstata, pulmón y tumores cerebrales.

#### **CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO**

Los tumores de cabeza y cuello comprenden una gran variedad de localizaciones y de comportamientos clínicos, dada la amplia gama de estructuras anatómicas de donde se originan. Cada sitio específico de la enfermedad, según la extensión tumoral y los hallazgos histopatológicos sugieren una conducta terapéutica individual.

El tratamiento con cirugía o con radioterapia como modalidad única esta generalmente recomendado para los pacientes que se presentan con estadios tempranos de la enfermedad (estadio I-II), con datos de sobrevida similares.

Por el contrario, para los pacientes que se presentan con enfermedad localmente avanzada (estadio III-IV) la terapia indicada es el tratamiento combinado de cirugía, radioterapia y en algunos casos quimioterapia en concomitancia con la radiación.

Avances en la planeación computadorizada de la radioterapia y el desarrollo de la tecnología abren la posibilidad de conformar la radiación a volúmenes blanco irregulares (radioterapia conformacional). En consecuencia se puede mantener una dosis baja de radiación en las estructuras críticas normales próximas al tumor reduciendo así la morbilidad. La reducción en la toxicidad de los órganos críticos permite escalar la dosis de radiación al volumen tumoral lo que lleva a la posibilidad de un mayor control local. Esta precisión en la radioterapia se puede llevar a cabo por medio de un arreglo de haces de rayos X conformando el volumen blanco, llamado radioterapia conformacional tridimensional (3-D CRT). También se puede modificar la intensidad del haz del campo de radiación aumentando así la capacidad de conformar la dosis de radiación en tres dimensiones en una forma mas precisa, llamada radioterapia de intensidad modulada (IMRT). También se encuentran en fase de experimentación técnicas de tratamiento que consideran las diferencias de agresividad en el mismo volumen tumoral utilizando para la planeación del tratamiento imágenes sofisticadas tal como la tomografía con emisión de positrones (PET). Actualmente existe la incorporación del PET con con la tomografía axial computarizada (PET TAC)

En todos los pacientes en los que se contempla radiación a glándulas salivales y/o mandíbula-maxila requieren de una valoración buco-dental previa. El cuidado dental y las extracciones cuando son necesarias, deben de realizarse previo al inicio del tratamiento con radiación, así como también el uso de fluor profiláctico durante el tratamiento para evitar las caries con el fin de reducir el riesgo de posterior osteoradionecrosis.

El soporte nutricional es crucial para estos pacientes para mantener su peso y un adecuado balance de nitrógeno durante el tratamiento y la recuperación. Un buen soporte nutricional minimiza la necesidad de modificaciones en el tratamiento que comprometen la curación.

La dosis de radiación que causa daño irreversible a las glándulas salivales es de aproximadamente 35 Gy. La xerostomía compromete la calidad de vida del paciente ya que involucra un cambio en el estilo de la misma y de los hábitos alimenticios, lo cual puede ser devastador para algunos pacientes. La prevención de la xerostomía se puede lograr mejorando la técnica de radiación con 3-D CRT y con el uso de radioprotectores. El Amifostine ha sido estudiado en forma extensa, y mediante un estudio randomizado que utilizó 200 mg/m<sup>2</sup>/día IV previo a la radiación demostró una reducción de la incidencia de xerostomía grado 2 de aproximadamente un 50% a un 30%. El estudio demostró no “protección tumoral”, con aumento significativo de las nauseas en los pacientes que utilizaron el medicamento y una baja incidencia de hipotensión inducida por el mismo. Basados en los resultados de estos estudios la FDA aprobó el uso de Amifostine para prevenir la xerostomía. Todos los pacientes en los cuales el campo de radiación incluye

las glándulas parótidas y la dosis de radiación es mayor de 35 Gy (TD 5/5) deben de recibir Amifostine como radioprotector para prevenir la xerostomía temprana y tardía. El amifostine debe ser aplicado por vía intravenosa, bajo supervisión medica estricta y se debe de contar con la capacidad de manejar las posibles complicaciones.

En los pacientes en los que se irradia cuello se les debe de hacer mediciones de TSH cada 6-12 meses, por el riesgo de hipotiroidismo radioinducido.

El seguimiento del paciente luego del tratamiento debe ser: cada 1-3 meses durante el primer año; cada 2-4 meses durante el segundo año; cada 4-6 meses de los 3 a los 5 años; y cada 6-12 meses en adelante.

**INDICACIONES DE RADIOTERAPIA:** (estas son recomendaciones basadas en la evidencia, sin embargo el tratamiento de cada paciente es individual y puede variar según el criterio del médico radioterapeuta):

**En general y para todos los tumores de cabeza y cuello:**

- Se recomienda radioterapia pos-operatoria cuando hay factores adversos de alto riesgo: tumores T4, márgenes positivos o cercanos, más de un ganglio positivo, invasión perineural/linfática/vascular, extensión ganglionar extracapsular.
- Masas residuales en cuello persistentes por más de 6 semanas luego de finalizado el tratamiento con radioterapia exclusiva o con radioterapia y quimioterapia concomitante ameritan disección de cuello.
- En los pacientes tratados inicialmente con radioterapia sola o en concomitancia con quimioterapia, siempre se debe de valorar la respuesta del primario, en caso de persistencia tumoral se debe valorar cirugía de rescate.
- Pacientes con cuello (+), N2-N3 que han sido tratados inicialmente con radioterapia en forma exclusiva o en concomitancia con quimioterapia y que tengan una respuesta completa se dejan en observación.
- Los pacientes deben de ser inmovilizados para el tratamiento mediante el uso de mascarar, bite bloc o arcos estereotáxicos.
- La radioterapia conformacional ofrece una mejor calidad de tratamiento.
- Las adenopatías en cuello se tratan con una combinación de fotones y de electrones, para excluir médula espinal del campo de radiación.
- Cuando se ha de irradiar cuello, el paciente como mínimo debe de ser tratado con acelerador lineal (técnica convencional) dada la necesidad de utilizar fotones y electrones, esto para poder delimitar bien los campos y lograr un adecuado tratamiento.

**CAVIDAD ORAL**

**1. Labio:**

La radioterapia puede utilizarse como tratamiento definitivo en estadios tempranos (se trata solo el primario), utilizando RT externa +/- braquiterapia, o solo braquiterapia. En estadios T3-T4 se puede utilizar radioterapia al primario + disección de cuello. Los pacientes con estadios T3-T4 o N (+) no quirúrgicos se puede tratar con radioterapia el primario y el cuello. La radioterapia pos- operatoria se utiliza cuando hay factores adversos de alto riesgo.

Dosis RT definitiva: Primario y ganglio macroscópico:  $\geq 66$  Gy (2Gy/d)

Cuello de bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy (2Gy/d)

Dosis RT adyuvante: Primario:  $\geq 60$  Gy (2 Gy/d)

Cuello alto riesgo:  $\geq 60$  Gy, Cuello bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy

## **2. Mucosa oral, carrillo alveolar, trigono retromolar, piso de boca, paladar duro, lengua oral (dos tercios anteriores):**

La radioterapia puede utilizarse como tratamiento definitivo en estadios tempranos, se trata primario con RT externa +/- braquiterapia y se trata el cuello en forma opcional. En pacientes con estadios avanzados no quirúrgicos se trata primario y cuello. La radioterapia pos-operatoria se utiliza cuando hay factores adversos de alto riesgo y también en pacientes operados T3-T4.

Dosis RT definitiva: Primario y ganglio macroscópico:  $\geq 70$  Gy (2Gy/d)

Cuello de bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy (2 Gy/d)

Dosis RT adyuvante: Primario:  $\geq 60$  Gy (2Gy/d)

Cuello alto riesgo:  $\geq 60$  Gy/d (2Gy/d)

Cuello bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy/d (2Gy/d)

## **FARINGE**

### **1. Nasofaringe:**

La radioterapia es el tratamiento pivote en esta localización. En tumores T1N0 y en tumores seleccionados T2N0, se trata primario en forma definitiva y cuello en forma electiva. En tumores seleccionados T2N0, T3-T4 o N (+) se tratan en forma definitiva con RT (primario y cuello) en concomitancia con QT (categoría 1). Pacientes que se presentan al diagnóstico con enfermedad metastásica y tienen una respuesta completa a la QT son candidatos a tratamiento con RT definitiva a primario y cuello. Se están llevando a cabo estudios utilizando técnicas conformacionales. Se recomiendan el uso de la misma dadas las limitaciones de lograr cubrir el volumen tumoral en forma adecuada con técnica convencional (2D).

Dosis RT definitiva: Primario y ganglio macroscópico:  $\geq 70$  Gy (2Gy/d)

Cuello bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy/d (2Gy/d)

### **2. Orofaringe:**

Incluye: base de lengua, amígdala, paladar blando y pared faringea posterior. En estadios tempranos de amígdala y base de lengua se prefiere utilizar la RT como tratamiento definitivo dada la morbilidad asociada a la cirugía, se trata primario y cuello. La radioterapia pos- operatoria en estadios tempranos se utiliza cuando hay factores adversos de alto riesgo. En estadios T3-T4 N0, o estadios N (+) el tratamiento con RT + QT es categoría 1.

En estos estadios también se puede tratar con RT definitiva +/- braquiterapia. Cuando esta involucrado el hueso se prefiere cirugía y posterior RT. Cuando la radioterapia se usa en forma definitiva para estadios localmente avanzados son deseables los fraccionamientos no convencionales, se recomienda el hiperfraccionamiento y el fraccionamiento acelerado (boost concomitante).

Dosis Quimiorradiación:  $\geq 70$  Gy (2Gy/d)

Dosis RT definitiva sola: T1-2, N0, fraccionamiento convencional:  $\geq 70$  Gy (2Gy/d) +/- braquiterapia. T3-4, N (+), fraccionamientos alternos. Hiperfraccionamiento: 81.6 Gy/7 semanas. Fraccionamiento Acelerado: 72 Gy/6 semanas (campo extendido + boost concomitante).

Dosis RT adyuvante: Primario:  $\geq 60$  Gy (2Gy/d)

Cuello alto riesgo:  $\geq 60$  Gy/d (2Gy/d)

Cuello bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy/d (2Gy/d)

### 3. Hipofaringe:

Incluye: seno piriforme, pared faringea lateral y posterior, área postcricoidea. La radioterapia puede utilizarse en estadios T1 N0-3 o T2 pequeños N0 como terapia definitiva, se trata primario y cuello. En estos estadios esta indicada en forma pos-operatoria si hay factores adversos de alto riesgo y en tumores T2 si se hizo una laringofaringectomía parcial. En pacientes T2-3, cualquier N el tratamiento de elección es quimioterapia de inducción seguido de RT solo si hay respuesta clínica completa (categoría 1). Si la respuesta no es completa se indica la RT luego de la cirugía. Si la opción de tratamiento en este estadio fue laringectomía total + disección de cuello la RT pos-operatoria esta indicada si hay factores adversos de alto riesgo o en pacientes T3. Los pacientes T4, cualquier N tienen indicado RT luego de la cirugía.

Dosis RT definitiva: Primario y ganglio macroscopico:  $\geq 70$  Gy (2Gy/d)

Cuello bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy (2Gy/d)

Dosis RT adyuvante: Primario:  $\geq 60$  Gy (2Gy/d)

Cuello alto riesgo:  $\geq 60$  Gy (2Gy/d)

Cuello bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy (2Gy/d)

## LARINGE

### 1. Glótico:

La radioterapia se puede utilizar en displasias severas o carcinoma insitu. En estadios T1-2 se prefiere el tratamiento con RT definitiva (solo al primario). En pacientes T3, cualquier N, el tratamiento de elección es RT (primario y cuello) + QT concomitante (categoría 1). Los pacientes T3-4 operados, tienen indicación de RT pos-operatoria si hay factores adversos de alto riesgo, extensión subglótica  $>1$ cm o traqueotomía previa de emergencia. Casos seleccionados T4 (bajo volumen, involucro de base de lengua igual o menor de 1 cm.) pueden ser tratados con RT + QT. Casos no quirúrgicos por morbilidades asociadas del paciente pueden tratarse con RT exclusiva.

Dosis RT definitiva: Primario y ganglio macroscopico:  $\geq 70$  Gy (2Gy/d)  
 Para Tis-T1 se puede utilizar una dosis total de 66 Gy

Cuello bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy (2Gy/d)

Dosis RT adyuvante: Primario:  $\geq 60$  Gy (2Gy/d)

Cuello alto riesgo:  $\geq 60$  Gy (2Gy/d)

Cuello bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy (2Gy/d)

## 2. Supraglótico:

Se pueden irradiar en forma definitiva como una alternativa a la cirugía los pacientes con T1-2, No (primario y cuello). En los estadios T3-4, N0-1 sin invasión a cartílago e involucro a base de lengua de menos de 1cm, el tratamiento de elección es RT (primario y cuello) + QT concomitante (categoría 1). En pacientes T4, invasión a cartílago, afección de piel, o invasión masiva a base de lengua el tratamiento de elección es RT pos- operatoria. En los estadios T1-2, N (+) se puede utilizar la RT en forma definitiva, al igual que en los pacientes no quirúrgicos por su condición. Casos que hayan sido inicialmente operados se indica RT adyuvante en el caso de factores adversos de alto riesgo.

Dosis RT definitiva: Primario y ganglio macroscopico:  $\geq 70$  Gy (2Gy/d)

Cuello bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy (2Gy/d)

Dosis RT adyuvante: Primario  $\geq 60$  Gy (2Gy/d)

Cuello alto riesgo:  $\geq 60$  Gy (2Gy/d)

Cuello bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy (2Gy/d)

## SENOS PARANASALES

### 1. Seno Etmoidal:

La radioterapia definitiva puede utilizarse como alternativa de la cirugía en tumores T1-2. Hay indicación de RT pos-operatoria para los pacientes T3-4, cuando hay enfermedad microscópica residual o cuando hay factores adversos de alto riesgo. Se recomienda el tratamiento de cuello superior ipsilateral en T2-4 N0, cuando la histología es carcinoma epidermoide o indiferenciado. Se trata cuello bilateral en pacientes N (+). Cuando la enfermedad es irsecable se pueden tratar con RT definitiva sola o en concomitancia con QT. Hay estudios utilizando la radioterapia conformacional y es recomendada en este tipo de tumores dada la proximidad de estructuras críticas al tumor y la posibilidad de daño permanente el quiasma óptico.

Dosis RT adyuvante: Primario y ganglio macroscopico: 60 Gy (2Gy/d)

Cuello bajo riesgo: 50 Gy (2Gy/d)

## 2. Seno Maxilar:

La RT esta indicada en forma adyuvante a la cirugía en pacientes con factores adversos de alto riesgo y pacientes T3. En los tumores T2N0 operados con margen negativo que sean carcinomas epidermoides o indiferenciados se debe considerar la RT al primario y al cuello. En los tumores T2N0 adenoideo quístico operado con margen negativo se debe considerar la RT solo a primario. Los tumores inoperables pueden ser tratados en forma definitiva con RT. Basados en estudios se recomienda una técnica conformacional para este tipo de tratamiento.

Dosis RT adyuvante: Primario y ganglios alto riesgo:  $\geq 60$  Gy/d (2Gy/d)

Cuello bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy/d (2Gy/d)

### GLANDULAS SALIVALES

La RT esta indicada en forma adyuvante a la cirugía en pacientes con factores adversos de alto riesgo, en pacientes con re-escisión tumoral luego de enfermedad macroscópica residual, en tumores T4, en tumores adenoideos quísticos (RT a primario y base de cráneo), en tumores de grado intermedio o alto (RT a primario y cuello ipsilateral) y luego de resección de enfermedad recurrente. También se indica en los casos no operables.

Dosis RT definitiva: Enfermedad no resecable o enfermedad macroscópica residual: Tratamiento con AL con fotones y electrones. Primario y adenopatía macroscópica:  $\leq 70$  Gy (1.8-2Gy/d). Cuello bajo riesgo: 45-54Gy (1.8-2Gy/d).

Dosis RT adyuvante: Tratamiento con AL con fotones y electrones. Primario:  $\geq 60$  Gy (1.8-2Gy/d); Cuello bajo riesgo: 45-54 Gy (1.8-2Gy/d)

### PRIMARIO OCULTO

El tratamiento de elección es quirúrgico, con indicación de RT pos-operatoria al cuello y al eje faringeo o solo al cuello (controversial).

En pacientes con N1-2-3 o con extensión extracapsular, con afección del nivel 1 se recomienda: RT a cavidad oral, anillo de Waldeyer, orofaringe, cuello bilateral, bloqueo laríngeo o RT solo a cuello. Con afección del nivel II-III-V superior se recomienda RT a nasofaringe, cuello bilateral, hipofaringe, laringe y orofaringe o RT solo a cuello. Con afección del nivel IV únicamente se recomienda RT al anillo de Waldeyer, laringe, hipofaringe y cuello bilateral o RT solo a cuello. Con afección del nivel V bajo se recomienda RT a laringe, hipofaringe y cuello bilateral o RT solo a cuello.

Dosis RT: Mucosa: 50-54 Gy (2Gy/d)

Cuello bajo riesgo:  $\geq 50$  Gy (2Gy/d)

Cuello alto riesgo: 60-70 Gy (2Gy/d)

## CÁNCER DE TIROIDES

El tratamiento primario para el cáncer de tiroides es quirúrgico. El yodo radiactivo es generalmente aceptado como terapia adyuvante a la cirugía en la mayoría de los casos de cáncer de tiroides funcional. Las indicaciones para el uso de la radioterapia dependen de la histología tumoral.

### 1. Carcinoma Papilar:

Se recomienda considerar el uso de radioterapia externa pos-operatoria y pos-yodo en pacientes mayores de 45 años con estadios T4; N1 o con enfermedad residual no resecable. Se recomienda valorar RT externa pos-quirúrgica en los tumores que no captan yodo que presenten las características previas, que tengan enfermedad voluminosa en mediastino o después de una re-escisión de enfermedad recurrente al sitio primario. En relación a las metástasis óseas se debe de considerar la cirugía para lesiones sintomáticas. Otra opción es yodo 131 y radioterapia externa (sola o en combinación con las demás opciones). Para las metástasis en SNC se debe de valorar la posibilidad de escisión quirúrgica +/- yodo radiactivo +/- RT externa.

### 2. Carcinoma Folicular:

El manejo es similar al carcinoma papilar de tiroides a diferencia de que no se utiliza la RT pos-operatoria en lesiones avanzadas funcionales, solo se sugiere considerar cuando el tumor no capta yodo y presenta características adversas.

### 3. Carcinoma de Células de Hurthle:

Este tumor es una variante del carcinoma folicular de tiroides pero tiene peor pronóstico. Estos tumores tienen una menor tendencia a captar yodo. La RT externa se puede utilizar en forma pos-operatoria en lesiones avanzadas principalmente en pacientes mayores de 45 años. Las metástasis se manejan igual que los tumores de tiroides bien diferenciados.

### 4. Carcinoma Medular:

La radioterapia externa no ha sido adecuadamente estudiada en estos tumores. Ligero aumento en la sobrevida libre de enfermedad ha sido reportado en pacientes selectos: T4 y/o compromiso ganglionar loco-regional extenso. Se recomienda valorar su uso también en cirugía incompletas, enfermedad voluminosa mediastinal, re-escisión de recurrencias y cuando hay niveles altos de calcitonina luego de la cirugía sin poder demostrar enfermedad metastásica a distancia. Las metástasis se manejan como en las histologías previas.

### 5. Carcinoma Indiferenciado:

Se recomienda el uso de RT externa en concomitancia con QT como tratamiento definitivo o pos-operatorio. Se debe considerar el hiperfraccionamiento en concomitancia con la QT, para aumentar la respuesta tumoral.

En pacientes operados el campo inicial involucra el lecho tumoral, los ganglios de riesgo y el mediastino superior. Si este ultimo esta comprometido se debe de incluir el mediastino medio en el campo. El boost involucra el área conocida de enfermedad mas un margen de 1-2 cm.

Dosis: Volumen inicial: 40 Gy (2Gy/d). Boost: 16 Gy (2Gy/d).

Se recomienda utilizar fotones de energías bajas en el campo anterior y energías altas en el campo posterior, así como electrones para el boost por lo que se deben tratar los pacientes con AL.

Para enfermedad de alto volumen no quirúrgica se recomienda una dosis de  $\geq 65$  Gy.

Para lesiones metastásicas se recomienda una dosis de 40-50 Gy.

## SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

### PLANIFICACIÓN

1)- Elección de la energía del acelerador lineal. La energía ideal para tratar tumores del SNC es de 6 MV, ya que con energías de 10 MV o mayores, el tejido periférico cerebral o las meninges quedan subdosificadas, esto principalmente si la intención terapéutica es irradiación craneal total o tumores periféricos. Hay excepciones si se trata de tumores talámicos o muy centrales como tumores hipofisarios o de la glándula pineal.

2)- Campos de tratamiento. Como mínimo tres campos de entrada del haz de irradiación (con fines curativos) de esta manera se protegerán la mayor parte de tejido cerebral sano, con esta misma intención algunos tumores muy centrales pueden ser tratados con arcos rotacionales.

3)- Posicionamiento de el paciente. En general la ideal posición del paciente es SUPINO, excepto en tumores de fosa posterior y en irradiación cráneo espinal en donde se posicionará al paciente en PRONO. Para la fijación del paciente se usarán soportes de cabeza y cuello, máscaras de termo plast e inmovilizadores del cuerpo tipo VAC- LOCK. Todo esto será hecho en el trabajo de simulación.

4)- La dosimetría deberá ser planificada en 3D con RT Conformacional, en aquellos casos que no se requiera irradiación holocraneal. Una vez los planes de tratamiento ha sido generados, estos serán evaluados por un equipo conformado por Médico, Físico y Dosimetrista. Analizando la distribución de la dosis, definiendo las áreas calificadas como puntos “FRÍOS” o “CALIENTES”. Tomando como referencia el ICRU 50 que define como punto “caliente” al volumen mayor de 15mm de diámetro fuera del PTV que recibirá más del 100% de la dosis especificada al PTV. El RTOG define como punto “caliente” a la curva de isoDOSIS  $>$  del 105%; y punto “frío” a la curva  $<$  del 95%. Por lo que son aceptables variaciones máxima y mínima de un 5% en la prescripción de la dosis. Se considerarán las dosis de tolerancia para los tejidos normales.

Tallo cerebral TD 5/5 = 50 Gy TD 5/50= 65 Gy.

Oído medio - externo TD 5/5 = 30-55 Gy; TD 5/50= 40-65 Gy.

Ojo.Retina TD 5/5 = 45 Gy; TD 5/50 = 65 Gy.

Cristalino TD 5/5 = 10 Gy; TD 5/50 = 18 Gy.

N. Óptico quiasma TD 5/5 = 50 Gy ; TD 5/50 = 65 Gy.

En base a todos los anteriores parámetros se escogerá el plan óptimo.

**GUIAS DE TRATAMIENTO PARA TRATAMIENTO PARA TUMORES DEL SNC.**

<b>TIPO DE TUMOR</b>	<b>GTV</b>	<b>CTV</b>	<b>DOSIS TOTAL (Gy/ Fracción)</b>
GBM, ASTROCITOMA ANAP.			60/30 o 64.8/36
<b>Campo inic.</b>	Tumor + Edema	GTV+2-3 cm	46/23 o 50.4/28
<b>RC Boost</b>	Tumor	GTV+ 2-2.5 cm	14/7 o 14.4/8.
ASTROCITOMA BAJO GRADO FIBRILAR, DIFUSO. EN CASO DE RESECCION INCOMPLETA	Tumor + Edema	GTV+1-2 cm	50.4/28-54 \ 27
BAJO GRADO PILOCITICO. EN CASO DE RESECCIONN INCOMPLETA.			
MENINGIOMA	Tumor reforzado con el medio de contraste	GTV+1-2 cm	50.4/28-59.4/33
ADENOMA HIPOFISIS	Tumor reforzado con contraste	GTV+1-2 cm	50 \ 25 o 50.4 \28
MEDULOBLAS TOMA Y EPENDIMOMA ANAPLASICO.			
<b>Volumen inicial *</b>	Cráneo espinal.	GTV+1-2 cm	30.6/17 a 36/24.
<b>RC BOOST</b>	Tumor reforzado con el contraste	GTV+1-2 cm	19.8/11- 25.2/14
EPENDIMOMA	Tumor reforzado con el contraste	GTV+1-2 cm	50.4/28- 59.4/33
CRANEOFARIN GEOMA	Tumor reforzado con el contraste	GTV1-2 cm	50.4/28- 59.4/33
METASTASIS CEREBRALES	Cerebro completo	GTV+1-2 cm	30/10
COMPRESIÓN CORDÓN ESPINAL	Cordón espinal Vértebra del mismo nivel.	2 niveles vertebrales por arriba y abajo	30/10

## NOTA

Para Astrocitomas anaplásicos que no captan, el PLAN será similar al Astrocitoma fibrilar difuso de bajo grado.

- Los meningiomas malignos deben ser planeados similar al GBM
- Hamangiopéricitomas de las meninges el CTV deberá incluir GTV+2-3 cm de margen.
- El margen de la base del cráneo deberá de tener 1cm, e incluirá la lámina cribiforme. Fall-off anterior, posterior, y superior.
- En estado de metástasis cerebral solitaria post resección quirúrgica la DOSIS deberá ser 45 a 50.4 en 25 o 28 Fx.
- \* Los Ependimomas anaplásicos requieren únicamente RT cráneo espinal en caso de documentar enfermedad leptomenígea.

## RADIOTERAPIA EN ENFERMEDAD DE HODGKIN

### Definición de campos de tratamiento

- **CAMPO INVOLUCRADO:** sólo incluye los grupos ganglionares afectados
- **CAMPO REGIONAL:** comprende las regiones afectadas y los grupos ganglionares inmediatamente adyacentes
- **MINI-MANTO:** comprende los grupos ganglionares cervicales, supraclaviculares y axilares bilaterales
- **MANTO:** incluye al mini-manto junto con los ganglios mediastinales e hiliares bilaterales
- **Y INVERTIDA:** incluye los ganglios para-aórticos, el bazo y los ganglios pélvicos bilaterales
- **IRRADIACIÓN GANGLIONAR SUB-TOTAL (IGST):** Manto + Ganglios para-aórticos + bazo

### Factores desfavorables en Enfermedad de Hodgkin localizada.

- Enfermedad voluminosa (“bulky”)
  - Masa mediastinal con índice torácico > 1/3
  - Cualquier masa con diámetro > 10 cm
- Afección de 3 o más sitios
- VES:  $\geq 30$  mm/h en ausencia de síntomas B

$\geq 50$  mm/h en presencia de síntomas B

### Grupo de pronóstico muy favorable en Enfermedad de Hodgkin estadio IA.

- Sexo femenino
- Sexo masculino con afección ganglionar cervical alta (por encima del hioides)

### **Factores desfavorables en Enfermedad de Hodgkin avanzada.**

- Nivel de albúmina < 4 g/dl
- Nivel de hemoglobina < 10,5 g/dl
- Sexo masculino
- Edad  $\geq$  45 años
- Enfermedad estadio IV
- Conteo de leucocitos > 15 mil / mm<sup>3</sup>
- Conteo de linfocitos < 600 / mm<sup>3</sup>

### **Consideraciones para la prescripción de dosis de RT en Enfermedad de Hodgkin.**

#### RT como única modalidad de tratamiento:

- Regiones comprometidas: 36 a 44 Gy
- Regiones no comprometidas: 30 a 36 Gy

#### **RT asociada con tratamiento con Quimioterapia**

- Estadios I – II: 30 a 36 Gy a la región afectada
- Estadios III – IV con enfermedad voluminosa: 20 a 36 Gy al sitio afectado

#### **RADIOTERAPIA EN LINFOMAS NO HODGKIN**

#### Linfomas de Bajo Grado (Foliculares, MALT)

##### Estadios I y II.

Recomendación     $\Rightarrow$     Radioterapia a campo involucrado (30 a 36 Gy)

OTRAS OPCIONES	}	<p><math>\rightarrow</math> Terapia combinada QT + RT</p> <p><math>\rightarrow</math> Vigilancia y diferir tratamiento hasta aparición de síntomas; esto en pacientes asintomáticos y con bajo riesgo clínico</p>
-------------------	---	---

##### Estadios III y IV.

- En pacientes asintomáticos y con enfermedad no voluminosa se recomienda vigilancia y diferir tratamiento hasta aparición de síntomas (dolor, compresión de estructuras vecinas).
- En pacientes sintomáticos y/o con enfermedad voluminosa ( $\geq$  10cm), se recomienda el tratamiento sistémico. Se considerará el uso de Radioterapia en aquellos pacientes que alcanzan respuesta completa tras QT y/o que ése sea el único sitio de enfermedad residual.

#### Linfomas de Grado Intermedio o Alto (Difuso Células Grandes, Linfoblástico o de Burkitt)

##### Estadios I y II.

Recomendación     $\Rightarrow$     QT + RT campo involucrado (30 a 40 Gy)

##### Estadios III y IV con enfermedad voluminosa.

- Recomendación {
- QT + RT campo involucrado (30 a 40 Gy)
  - Considerar profilaxis a SNC (RT ó QT)

### **Linfoma Folicular.**

- Estadios I y II no enfermedad voluminosa {
- RT campo involucrado (30-36 Gy) QT +
  - RT campo involucrado

Estadios II (enfermedad voluminosa), III y IV RT con finalidad paliativa

### **Linfoma Gástrico tipo MALT.**

- Estadio IE / *H. pylori* (+) {
- Tratamiento antibiótico contra *H. pylori*
  - RT loco-regional ante falla al antibiótico

Estadios IE ó II / *H. pylori* (-) ⇒ RT loco-regional (30 a 33 Gy)

- Estadios III / IV sintomáticos (sangrado digestivo, enfermedad voluminosa, síntomas obstructivos) { QTRT loco-regional

### **Linfomas tipo MALT no gástricos.**

Estadios IE – II ⇒ RT loco-regional 20 a 30 Gy

Estadio IV (sitios extranodales) ⇒ RT campo involucrado con fin paliativo

### **Linfomas Difusos Células Grandes con Inmunofenotipo B**

#### Estadios I y II

- Enfermedad no voluminosa y factores de riesgo adversos (según IPI)

⇓

QT (CHOP) 6 a 8 ciclos + RT campo involucrado (30 a 36 Gy)

- Enfermedad no voluminosa sin factores de riesgo adverso (según IPI)

⇓

QT (CHOP) 3 a 4 ciclos + RT campo involucrado (30 a 40 Gy)

- Enfermedad voluminosa (>10 cm)

⇓

QT (CHOP) 6 a 8 ciclos + RT campo involucrado (30 a 40 Gy)

#### **Estadios III y IV con enfermedad voluminosa**

QT + RT campo involucrado

### **Algunas consideraciones particulares.**

- Linfoma Testicular: RT a retroperitoneo, ganglios pélvicos y testículo contralateral tras finalizar QT
- Linfoma SNC: QT + RT holocraneal 45 Gy
- Considerar profilaxis a SNC (QT ó RT) en linfomas de alto grado, linfoma testicular, linfomas angiocéntricos del macizo facial.
  - Dosis RT para profilaxis a SNC: 24 Gy / 12 fracciones
- Linfoma cutáneo de Células T:
  - Estadio IA no voluminoso: RT campo localizado 10 a 20 Gy
  - Estadio IA voluminoso: RT campo localizado 30 Gy
  - Enfermedad cutánea extensa: RT cuerpo entero con electrones (técnica Stanford); dosis total de 30 a 40 Gy

### **Variables del Índice Pronóstico Internacional (IPI)**

- Edad > 60 años
- Nivel DHL sérica > 1x nivel normal
- ECOG  $\geq$  2
- Estadio III ó IV
- Compromiso de más de un sitio extranodal

### **Clasificación de Riesgo según IPI**

<u>Nivel</u>	<u>Puntaje</u>
Bajo	0 a 1
Bajo – Intermedio	2
Alto – Intermedio	3
Alto	4 a 5

## **RADIOTERAPIA EN MIELOMA MÚLTIPLE**

### **Plasmocitoma Solitario.**

Localización ósea  $\Rightarrow$  RT campo localizado  $\geq$  45 Gy

Localización extra-ósea	}	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT campo localizado <math>\geq</math> 45 Gy</li> <li>• Cirugía</li> </ul>
-------------------------	---	--

### **Mieloma Múltiple**

La Radioterapia se considera únicamente con fines paliativos

## **RADIOTERAPIA EN CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**

- Márgenes quirúrgicos negativos ⇒ No RT
- Márgenes quirúrgicos positivos (R1 ó R2)



RT al lecho quirúrgico 60 Gy

### **Tumor T2,N0 operado.**

- Márgenes quirúrgicos negativos ⇒ No RT
- Márgenes quirúrgicos positivos (R1 ó R2)



RT al lecho quirúrgico 60 Gy + QT

### **Tumor T1-2,N1 operado.**

- Márgenes quirúrgicos negativos y factores patológicos adversos (dissección ganglionar mediastinal inadecuada, extensión extracapsular, márgenes cercanos)



RT al lecho quirúrgico y mediastino 60 Gy + QT

- Márgenes quirúrgicos positivos (R1 ó R2)



RT al lecho quirúrgico y mediastino 60 Gy + QT

### **Tumor T1-3,N2 operado.**

- Márgenes quirúrgicos negativos



RT al lecho quirúrgico y mediastino 60 Gy + QT

- Márgenes quirúrgicos positivos (R1 ó R2)



RT al lecho quirúrgico y mediastino 60 Gy + QT

### **Tumor T3, N0-1 operado.**

- Márgenes quirúrgicos negativos



Quimioterapia

- Márgenes quirúrgicos positivos (R1 ó R2)



RT al lecho quirúrgico y mediastino (60 Gy)\* + QT  
 (\* en caso de no haber recibido RT pre-operatoria)

**Tumores T1-2, N0 no operados.**

RT radical (65 a 70 Gy)

**Tumores T1-2, N1,2 no operados.**

- RT (65 Gy) + QT

**Tumores T3, N0-1 no operados.**

- RT (65 Gy) + QT

**Tumores T3,N2.**

- RT (65 Gy) + QT

**Tumores estadio IIIB.**

- RT (65 Gy) + QT

**Tumores del sulcus superior (T3-4, N0-1).**

- Tumor resecable



QT + RT (45 Gy) pre-operatorias

- Tumor irresecable

QT + RT (60 a 65 Gy) con fin radical

- Tumor marginalmente resecable

QT + RT (45 Gy)



Revaloración quirúrgica



Resecable No



Resecable



Resección quirúrgica



QT + RT (hasta 60-65 Gy)

## **RADIOTERAPIA PALIATIVA**

### **Loco-regional.**

En casos de enfermedad loco-regionalmente avanzada en pacientes con estado funcional severamente comprometido, no tributarios a manejo oncológico con finalidad curativa, se considerará el empleo de radioterapia externa con esquema de hipofraccionamiento en casos en que el paciente presente:

- Dolor torácico de difícil control con analgésicos
- Hemoptisis
- Síndrome de vena cava superior
- Obstrucción bronquial

En los casos en que el paciente presente derrame pleural, éste deberá de drenarse previo a la administración de radioterapia.

### **Metástasis a distancia.**

Igual a lo mencionado en el apartado previo, la utilización de radiaciones ionizantes en este tipo de afección (especialmente a nivel óseo y de SNC), dependerá en gran medida del estado funcional del paciente y la evaluación de la relación riesgo:beneficio a favor del enfermo, a fin de no afectar su calidad de vida. Entonces, se preferirá la radioterapia en casos en que su resultado anticipado sea mejor al de un adecuado manejo de sostén.

Se utilizarán esquemas tradicionales de hipofraccionamiento (30 Gy en 10 fracciones ó 20 Gy en 5 fracciones), según sea el resultado de la evaluación de cada caso en particular. En el caso especial de metástasis cerebrales únicas operadas y en pacientes con primario controlado y adecuado estado funcional ( $KPS \geq 70$ ), se recomiendan esquemas de irradiación cerebral con protracciones prolongadas (45 Gy en 25 fracciones).

## **RADIOTERAPIA EN CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS PEQUEÑAS**

**Enfermedad limitada T1-T2 sometida a cirugía (lobectomía con disección ganglionar mediastinal).**

- Si N0: no requieren de RT complementaria
- Si Nx ó N+: Radioterapia mediastinal + QT concomitante

**Enfermedad Limitada (mayor a T1-T2,N0).**

- El tratamiento estándar consiste en quimioterapia más radioterapia torácica.
- La radioterapia torácica deberá de iniciarse en forma temprana: idealmente de manera simultánea con el inicio de la quimioterapia o, en su defecto, al segundo ciclo de QT. Lo anterior se propone, obviamente, en casos en que la condición general del paciente lo permita.

- La dosis de radiación recomendada es de 50 a 70 Gy en fracciones diarias de 1,8 a 2,0 Gy, favoreciéndose el uso del rango más alto de dosis.
- El PTV deberá incluir el volumen inicial de la enfermedad (para los casos en que se haya empleado QT de inducción), excepto si hay riesgo importante de neumonitis donde se preferirá el volumen tumoral residual.
- Se recomienda efectuar valoraciones periódicas de la evolución del volumen tumoral durante el tratamiento, a fin de hacer las modificaciones necesarias del volumen a tratar según se vayan apreciando reducciones del mismo.

### **Irradiación craneal profiláctica (ICP):**

- Se indicará ICP en aquellos pacientes con enfermedad limitada que hayan obtenido una respuesta completa ó disminución  $\geq 90\%$  del volumen tumoral.
- Deberá administrarse durante los primeros seis meses después de la QT de inducción.
- Dosis: 24 Gy en 8 fracciones ó 36 Gy en 18 fracciones.

### **RT en pacientes con enfermedad extensa.**

- Su empleo es con fines estrictamente paliativos.
- Se indicará RT al tórax en presencia de síntomas dolorosos o compresivos de la vía aérea (en ausencia de derrame pleural).
- Se mantienen otras indicaciones de RT paliativa a sitios distantes comunes con otros tipos de tumor: metástasis a SNC, metástasis óseas, compresión de la médula espinal.
- Se utilizarán esquemas convencionales de hipofraccionamiento.

## **CÁNCER DE MAMA**

### **RADIOTERAPIA**

#### Indicaciones después de Mastectomía Radical

La radioterapia post mastectomía disminuye el riesgo de recurrencia locorregional aislada. Está indicada en las siguientes situaciones:

1.  $\geq 4$  ganglios linfáticos positivos. Debe irradiarse la pared torácica + el área supraclavicular. \*
2. 1-3 ganglios linfáticos positivos. Debe irradiarse la pared torácica + el área supraclavicular. \*
3. Tumor  $> 5$  cm o con márgenes de resección positivos. Debe irradiarse la pared torácica.

\*Si los ganglios de la Cadena Mamaria Interna son clínica o patológicamente positivos, debe de irradiarse esta región. En otras circunstancias la decisión de irradiar esta región queda a discreción del Radioterapeuta. Debe utilizarse planificación por Tomografía Axial Computadorizada en todos los casos en los que se indique la irradiación de la Cadena Mamaria Interna.

## Indicaciones después de Cirugía Conservadora

Un manejo multidisciplinario es necesario para alcanzar óptimos resultados en el manejo conservador de la mama.

La radioterapia debe ser administrada solo después de haber evaluado los hallazgos mamográficos, los reportes anatomopatológicos y el procedimiento quirúrgico efectuado en el paciente. La óptima combinación de cirugía e irradiación para alcanzar los objetivos duales de control tumoral y preservación de la apariencia cosmética varían de paciente a paciente.

La radioterapia después de cirugía conservadora está indicada en las siguientes situaciones:

1. Carcinoma Ductal in Situ Estadio 0 T1s (CDIS) resecado mediante biopsia excisional, con márgenes de resección negativos. Pacientes con tumores pequeños de < 0.5 cm y de bajo grado, podrían ser tratados con escisión sola vrs escisión + radioterapia.
2. Carcinomas Invasivos en Estadio Clínico I a IIIC:
  - a. Con = 4 ganglios linfáticos positivos. Debe irradiarse toda la mama y el área supraclavicular + Boost al lecho tumoral.\*
  - b. Con 1-3 ganglios linfáticos positivos. Debe irradiarse toda la mama y el área supraclavicular + Boost al lecho tumoral.\*
  - c. Con ganglios linfáticos negativos. Debe irradiarse toda la mama + Boost al lecho tumoral.

\*Si los ganglios de la Cadena Mamaria Interna son clínica o patológicamente positivos, debe de irradiarse esta región. En otras circunstancias la decisión de irradiar esta región queda a discreción del Radioterapeuta. Debe utilizarse planificación por Tomografía Axial Computadorizada en todos los casos en los que se indique la irradiación de la Cadena Mamaria Interna.

### Campos de Tratamiento:

#### Campos Tangenciales

**Borde Inferior:** se coloca a 1 cm por debajo del pliegue inframamario.

**Borde Superior:** el borde de la mama es localizado por palpación y se da entonces 1 cm de margen más allá del borde. Cuando se utilice una técnica de 3 campos, la colocación de la línea de unión de campos dependerá tanto de la localización del tumor primario como de la del tejido mamario; generalmente esta línea de unión se localiza a nivel del segundo espacio intercostal o la segunda costilla (radiográficamente a nivel del borde inferior de la unión esternoclavicular).

**Borde Lateral:** incluye todo el tejido mamario más 1 cm de margen. Usualmente se coloca este borde a nivel del la línea medio axilar o axilar posterior.

**Borde Medial:** en la mayoría de los pacientes corresponde con la línea media.

**Borde Anterior:** un margen de 2 cm de luz debe dejarse por encima del punto mas alto de la mama.

**Borde Posterior:** los bordes profundos de los tangenciales deben ser coincidentes, los bordes mediales y laterales determinan su posición exacta.

### **Boost**

Incluye el lecho tumoral mas un margen que podría involucrar la mayor parte o todo el cuadrante afectado, desde la superficie de la piel hasta la pared torácica anterior; con un margen lateral de tejido sano alrededor del tejido tumoral de 2 cm como mínimo y 4 cm como máximo. El pezón y la mayor parte de la areola pueden ser incluidos frecuentemente. La cicatriz quirúrgica debe ser incluida en forma completa en el boost.

### **Campo Axilo/Supraclavicular**

Este campo es angulado aproximadamente 10 grados con el fin de evitar la irradiación de la médula espinal cervical.

**Borde Inferior:** determinado por la línea de unión con los campos tangenciales.

**Borde Superior:** radiológicamente se localiza a nivel de la porción más superior de la primera costilla.

**Borde Lateral:** usualmente incluye las dos terceras partes proximales de la cabeza humeral.

**Borde Medial:** se localiza en el centro de la fosa supraesternal (línea media) y luego se procede a angular el gantry.

### **Campo Supraclavicular**

Los bordes son los mismos que para el campo axilo/supraclavicular excepto que el borde lateral se localiza a nivel del proceso coracoides.

## **Boost Axilar Posterior**

**Borde Inferior:** bloqueo de campo en la unión del borde superior de los campos tangenciales.

**Borde Superior:** paralelo a la clavícula.

**Borde Medial:** 2 cm por dentro del tejido pulmonar medial a la pared torácica.

**Borde Lateral:** a nivel de la línea media de la cabeza humeral.

## **Dosis- Fraccionamiento y Energía:**

### **Cirugía Conservadora**

Dosis Total al sitio tumoral: 60-65 Gy.

Dosis a toda la mama: 45-50 Gy en fracciones de 1.8-2.0 Gy/día, 5 días / semana.

Dosis Boost de Electrones: 16 Gy en 8 fracciones (2 Gy/día), 5 días / semana prescritos en la línea de isoDOSIS del 80%.

Dosis Campo Supraclavicular: 45-50 Gy en fracciones de 1.8-2.0 Gy/día, 5 días / semana, prescritos a una profundidad de 3 cm.

Dosis Campo Axilosupraclavicular: 45-50 Gy en fracciones de 1.8-2.0 Gy/día, 5 días / semana, prescritos a una profundidad de 5 cm.

### **Postmastectomía**

Dosis Pared Costal: 45-50 Gy en fracciones de 1.8-2.0 Gy/día, 5 días / semana.

Dosis Campo Supraclavicular: 45-50 Gy en fracciones de 1.8-2.0 Gy/día, 5 días / semana, prescritos a una profundidad de 3 cm.

Dosis Campo Axilosupraclavicular: 45-50 Gy en fracciones de 1.8-2.0 Gy/día, 5 días / semana, prescritos a una profundidad de 5 cm.

La energía adecuada para irradiar la mama es la de mega voltaje, utilizando fotones de 6 MV.

## CÁNCER GÁSTRICO Y VÍAS BILIARES

La cirugía es recomendada para pacientes operables con carcinomas resecables estadios I a III.

Para pacientes en buenas condiciones encontrados con cáncer loco regional resecable el tratamiento recomendado es combinación de radioterapia 45-50.4 gy con 5fu concomitante

Pacientes con cáncer locoregional inoperable se les puede ofrecer 1. Participación en estudios clínicos, 2. Radioterapia mas 5fu como sensibilizador- 3. Tratamiento de soporte si el estado es malo. 4. quimioterapia de rescate (a base 5fu, a base cisplatino, o a bases irinotecan).

El tratamiento adyuvante es recomendado en pacientes con márgenes negativos (R0) y sin evidencia de metástasis post gastrectomía. Se recomienda quimioradioterapia adyuvante a todos los pacientes R0 con ganglios positivos-

Pacientes con resecciones R1 deben recibir radioterapia 45-50.4 gy con 5fu concomitante.

En ausencia de metástasis pacientes con R2 resecciones deben ofrecérsele 1- radioterapia 45-50.4 gy con 5fu, 2. El mejor soporte si su estado es malo. 3. admitirlos para estudios clínicos o 4. Esquemas de quimio a base de 5fu, taxanos, cisplatino, o irinotecan.

Los casos inoperables deben reestadiarse después de completar radio quimioterapia. Si se determina respuesta completa se pueden observar o operarse. Si desarrollan metástasis se ofrece tratamiento de rescate.

Recomendaciones de tratamiento post quirúrgico

R0	T2 T3 T4 o N +	45 gy rt + 5fu leucovorin
R1		45-50.4 + 5fu preferido o 5fu leucov
R2		45-50.4 + 5fu ( o qt, tx soporte, est clin)

La radioterapia en combinación con quimioterapia a base de 5fu como sensibilizador o con 5fu leucovorin es superior que la radioterapia sola.

Se recomienda radioterapia como adyuvancia post quirúrgica en casos con resección completa clínica y patológica R0, o post quirúrgica en casos de enfermedad residual microscópica R1, o con residual microscópico R2 en este ultimo caso también se puede seleccionar qt o tx de soporte o someterlos a estudios clínicos.

Se recomienda irradiar el lecho gástrico, la anastomosis, las cadenas ganglionares. Para lograr estos objetivos es requerido tanto estudio de tomografía axial computarizada pre y post quirúrgica, así como otros tipos de información que facilite la ubicación de las áreas de anastomosis, de riesgo de recidiva o de enfermedad residual, tales como informe del cirujano, del patólogo, marcas metálicas, estudios contrastados-

Para una adecuada planeación es requerido un muy buen sistema de planeación de tratamiento capaz de calcular la dosis en las múltiples estructuras criticas involucradas en el área blanco de la irradiación, como medula espinal, riñones, hígado, intestino delgado, mediastino inferior, etc. Son requeridos bloques personalizados conformados y una técnica tridimensional conformada preferiblemente.

## **CÁNCER DE ESÓFAGO**

La radioterapia sola no tiene ninguna ventaja cuando se usa como adyuvancia pre o postoperatoria, como se ha demostrado en los estudios randomizados y en metaanálisis.

Debido a que el cáncer de esófago requiere del aporte de muchas disciplinas como cirugía oncológica torácica, radioterapia, oncología médica, soporte nutricional y pulmonar, y endoscopia, se recomienda una evaluación multidisciplinaria.

A los pacientes operables con un cáncer resecable se pueden ofrecer dos opciones, esofagectomía o quimioradioterapia definitiva. Estos son los casos T1 a T3.

Se recomienda cirugía cuando el tumor está localizado por debajo de la carina. La quimioradioterapia es el tratamiento preferido en cáncer del esófago cervical. Se utilizan 50.4 gray mas 5-FU y cisplatino.

En los casos operados con resecciones completas y sin enfermedad ganglionar solo deben observarse sin otro tratamiento.

En caso de resecciones con residual microscópico R1, se debe ofrecer radioterapia y quimioterapia concomitante con 5FU y cisplatino.

Los casos con resecciones incompletas con residual macroscópico se recomienda quimioradioterapia o tratamiento de rescate dependiendo de la extensión de la enfermedad.

En los casos operados con ganglios positivos el tratamiento se decide según el tipo histológico y la localización de la enfermedad. Los casos de adenocarcinomas del esófago distal o de la unión cardioesofagica deben recibir quimioradioterapia adyuvante. Los casos con adenocarcinomas proximales o mediales y todos los casos de cáncer epidermoide solo deben observarse.

Los casos tratados con quimioradioterapia definitiva, deben evaluarse a las 4-6 semanas post tratamiento con TAC y endoscopia.

Si se obtuvo respuesta completa pueden quedar en observación u operarse. Se prefiere cirugía en los casos de adenocarcinomas distales o de la unión cardioesofagica.

Se recomienda observación en los casos de adenocarcinomas medios o distales o en los casos de epidermoides de cualquier localización. Sin embargo se recomienda esofagectomía también en estos casos con una categoría de recomendación 2b.

En casos de enfermedad persistente o recurrente se recomienda esofagectomía u otros métodos paliativos.

Los pacientes T4 irresecables o quienes no deseen cirugía pueden tratarse con quimioradioterapia.

## **CÁNCER DE PÁNCREAS Y VÍAS BILIARES.**

La cirugía es la única técnica potencialmente curable para el manejo del cáncer de páncreas. Aun en optimas condiciones el rango de la sobrevida de los pacientes resecados es de 15 a 19 meses, y la sobrevida a 5 años es de 20 % aproximadamente.

Se recomienda quimioradioterapia adyuvante postoperatoria, a base de 5-FU en bolus o infusión y dosis de 45 a 54 Gray. Esto aumenta la sobrevivencia de 18% a 43 % en 2 años. Este tratamiento se indica independientemente del estado de los márgenes y el estado de los ganglios.

No se recomienda radioquimioterapia neoadyuvante fuera de estudios clínicos.

La quimioradioterapia es una opción convencional para el manejo de cáncer de páncreas locoregional irresecable. Se recomiendan dosis entre 50-60 gray mas 5-FU en bolus o infusión, después de la quimioradioterapia se debe continuar con esquemas de 5-FU o gemcitabina.

No hay estudios que demuestren superioridad como radiosensibilizadores de drogas como cisplatino, paclitaxel, gemcitabina o bromodeoxiuridina si se compararan con 5-FU

## **CÁNCER DE RECTO**

### **RADIOTERAPIA**

La Radioterapia juega un rol muy importante en el tratamiento del Cáncer de Recto, pues pacientes con tumores bajos pero clínicamente favorables, pueden ser elegibles para tratamiento con preservación de esfínter en lugar de ser sometidos a una resección abdominoperineal. Además, la radioterapia es importante como tratamiento adyuvante a la cirugía y, cuando se utiliza en forma preoperatoria; puede facilitar el tratamiento quirúrgico adecuado de lesiones irresecables o “borderline” resecables.

#### **Indicaciones de Radioterapia Adyuvante:**

##### **Hallazgos después de Resección Transabdominal:**

- Tumores T3-T4.
- Cualquier T N1-2.

##### **Hallazgos después de Escisión Transanal:**

- Tumores T1 Nx con márgenes positivos, invasión linfovascular o grado 3-4.
- Tumores T2 Nx.

#### **Indicaciones de Radioterapia Preoperatoria:**

- Tumores T4.

#### **Campos de Tratamiento:**

##### **Campos anterior y posterior**

**Borde Inferior:** 3-5 cm distal al tumor para la irradiación preoperatoria. En el caso de que se haya efectuado una resección abominoperineal, el borde inferior debe incluir el periné (colocar marca radiopaca) y cuando se haya realizado una resección anterior baja; el borde inferior debe quedar a 3-5 cm del sitio de la anastomosis.

**Borde Superior:** se localiza típicamente entre el promontorio del sacro y el interespacio L4-L5.

**Bordes Laterales:** 1.5-2.0 cm del agujero pélvico.

### **Campos Laterales**

**Borde Inferior:** es el mismo que para el campo anterior y el posterior.

**Borde Superior:** es el mismo que para el campo anterior y el posterior.

**Borde Anterior:** debe incluir los nodos los ganglios linfáticos iliacos internos.

**Borde Posterior:** debe incluir todo el presacro con 1.5 a 2.0 cm de margen en el caso de tumores móviles resecables y todo el sacro o canal sacral mas 1.5 a 2.0 cm de margen para lesiones irresecables o recurrencias locales.

### **Dosis- Fraccionamiento y Energía:**

La dosis a entregar a el lecho tumoral y los ganglios linfáticos en la irradiación pre o postoperatoria es de 45 a 50 Gy en 5 a 6 semanas, en fracciones de 1.8 a 2.0 Gy. Se utilizan fotones <sup>3</sup> 10 MV.

## **CÁNCER DE CANAL ANAL**

### **RADIOTERAPIA**

El tratamiento estándar en el tratamiento de los carcinomas del canal anal es la combinación de Radioterapia + Quimioterapia (5FU-Mitomicina C), el cual hace posible la conservación de la funcionalidad del esfínter anal.

### **Indicaciones:**

-Tumores T1 N0.

-Tumores T2-4 N0.

-Tumores T 1-4 N+.

### **Campos de Tratamiento:**

La mayoría de los Radioterapeutas prefiere tratar el tumor primario, la pelvis posterior y los ganglios inguinales en continuidad, mediante campos opuestos anterior y posterior.

**Borde Superior:** a nivel de la unión L5-S1.

**Borde Inferior:** 3 cm distal a la extensión mas inferior del tumor primario.

**Bordes Laterales campo anterior:** debe ser lo suficientemente ancho para incluir los ganglios inguinales.

**Bordes Laterales campo posterior:** debe incluir los ganglio linfáticos iliacos internos.

**Dosis- Fraccionamiento y Energía:**

Se recomienda una dosis de 60 a 65 Gy en 6 a 7 semanas cuando se da la radioterapia sin quimioterapia concomitante. El tumor primario y los ganglios linfáticos regionales se tratan a una dosis de 40 a 45 Gy en 4 a 5 semanas, con fracciones de 1.8 a 2.0 Gy. Luego se da un Boost de 15 a 20 Gy en dos semanas al tumor + margen de 2-3 cm. Los ganglios linfáticos afectados deben ser tratados a la misma dosis que el tumor primario.

Cuando la irradiación es administrada concomitantemente con quimioterapia, la dosis recomendada es de 45 a 50 Gy en 5 semanas.

Se utilizan fotones <sup>3</sup> 10 MV.

**CÁNCER DE PRÓSTATA**

La radioterapia tiene ventaja sobre la cirugía, ya que evita las posibilidades de sangrado, transfusiones, infarto de miocardio y embolismo pulmonar.

La radioterapia tiene un riesgo muy bajo de incontinencia urinaria y estrechez uretral y una buena posibilidad de conservar la función eréctil. En combinación con hormonoterapia puede curar casos de enfermedad avanzada.

Tiene la desventaja de ser un tratamiento prolongado de 8-9 semanas. La mitad de los pacientes pueden experimentar síntomas urinarios o intestinales temporales, leves.

En caso de cirugía de rescate post radioterapia, la cirugía tiene más complicaciones que una cirugía primaria.

Se describen como contraindicaciones la radioterapia pélvica previa, enfermedad inflamatoria activa del recto y obesidad mórbida. Son contraindicaciones relativas vejigas con muy baja capacidad, diarrea severa crónica, obstrucción vesical y colitis ulcerativa inactiva

El cáncer de próstata se clasifica para efectos de recomendación de tratamiento de según el riesgo de recurrencia post tratamiento definitivo de acuerdo a los factores analizados para pronóstico, como el nomograma de Partin, que considera grupos de bajo, moderado y alto riesgo, y se agrega recientemente otro grupo denominado muy alto riesgo. Estos grupos consideran la extensión local de la enfermedad al tacto rectal (T), la suma del score de Gleason y el nivel de antígeno prostático específico.

Son:

bajo riesgo:	T1-T2a, Gleason 6 o menos, ape menor de 10 ng/mg.
Moderado riesgo:	T2b-c, Gleason 7, ape entre 10-20 ng/mg
Alto riesgo:	T3a, Gleason 8-10, ape mayor de 20 ng/mg
Muy alto riesgo:	T3b-T4, cualquier T N1

La radioterapia externa esta indicada en los cuatro grupos.

En el grupo de bajo riesgo, compite con la observación, con la braquiterapia exclusiva y la cirugía radical dependiendo de la expectativa de vida del paciente. Es preferida cuando la expectativa de vida es menor de 10 años.

En el grupo de riesgo intermedio se puede usar la radioterapia externa en forma exclusiva o en combinación con braquiterapia. Compite con la cirugía radical.

En el grupo de alto riesgo es la preferida en asociación al tratamiento hormonal durante tiempo prolongado de 3 años o por cortos periodos en presencia de solo un factor de alto riesgo. La cirugía se puede considerar en tumor de poco volumen sin extensión a órganos vecinos

Los pacientes de muy alto riesgo reciben tratamiento hormonal ablativo temprano por 3 años y radioterapia. No esta indicada la cirugía.

Técnicas de radioterapia tridimensional conformada e intensidad modulada deben usarse de preferencia sobre técnicas convencionales. Estas técnicas permiten lograr mayores dosis con menor riesgo de efectos adversos.

Para casos de bajo riesgo se recomiendan dosis de 70 gy, los casos de riesgo intermedio dosis entre 75-80 Gy.

En los casos con alto riesgo deben ser irradiados los ganglios pélvicos y deben recibir terapia de deprivación androgénica.

La braquiterapia en cáncer de próstata permite grandes dosis en próstata evitando excesivas dosis en recto y vejiga-

Los casos de bajo riesgo pueden tratarse con braquiterapia sola. Tiene la ventaja de que el tratamiento requiere solo un día. Se reportan similares resultados que con la cirugía. Tiene la desventaja que requiere anestesia general y de retención aguda de orina. Es apropiado para casos de bajo riesgo con próstatas menores de 60 gms.

Se recomienda como complemento a 40-50 gy radioterapia externa en casos de riesgo intermedio pero con más complicaciones. Pacientes con alto riesgo no son buenos candidatos para braquiterapia.

Como monoterapia se recomiendan dosis de 145 gy para yodo y 125 gy para paladio.

Como boost a radioterapia externa se recomiendan 110 gy y 100 gy respectivamente.

Los casos de bajo riesgo de recurrencia (T1-2a, gleason 2-6, ape menor 10) con una expectativa de vida menor de 10 años se puede proponer observación expectante, radioterapia tridimensional conformada o braquiterapia.

Se recomiendan las mismas opciones si la expectativa es mayor de 10 años pero agregando la prostatectomía radical con o sin linfadenectomía.

La evidencia indica similares resultados resultados con la cirugía radical y con la radioterapia en casos de bajo riesgo a largo plazo.

Para el grupo de riesgo intermedio (T2b-T2c, gleason 7, ape 10-20). con una expectativa de vida menor de 10 años la observación es una indicación razonable. Hay estudios que demuestran solo 24 % de mortalidad después de 10 años, solo 13% desarrollan metástasis a 15 años y solo 11% mueren debido a cáncer de próstata.

No se recomienda observación en pacientes con expectativa de vida mayor de 10 años.

Las opciones recomendadas son radioterapia externa con o sin braquiterapia o prostatectomía radical con o sin linfadenectomía.

Los casos con alto riesgo de recurrencia T3a gleason 8-10, ape mayor 20. Se recomienda como tratamiento radioterapia externa más hormonoterapia prolongada o por corto tiempo si solo tiene un único factor de alto riesgo. Se describe prostatectomía radical en casos seleccionados con tumor de poco volumen no fijos a órganos adyacentes.

Se consideran casos de muy alto riesgo los T3b-T4, cualquier T N1 y no son considerados para prostatectomía radical. La recomendación es radioterapia y tratamiento hormonal por 3 años. La hormonoterapia temprana aumenta la sobrevivencia y disminuye la morbilidad local. La radioterapia previene o retarda los síntomas locales.

La radioterapia adyuvante post prostatectomía se recomienda en casos de márgenes positivos una vez recuperados de la cirugía, a pesar de no haber altos niveles de evidencia si se considera una opción razonable en la actualidad.

Como alternativa puede observarse de cerca hasta la elevación del ape, se sugiere antes de una elevación mayor de 1.5 ng/mg

Los antiandrogénicos no son tratamiento standard en este momento.

Casos con ganglios positivos, pueden observarse hasta detectar ape o dar tratamiento ablativo androgénico.

## **CÁNCER DE VEJIGA**

Este tumor se presenta mayoritariamente después de 65 años, debe considerarse por tanto la comorbilidad médica para decidir el tratamiento. El espectro del cáncer de vejiga se agrupa en tres categorías con diferencias en el pronóstico, manejo y tratamiento.

El primer grupo son los tumores no invasivos, el fin del tratamiento es reducir las recurrencias y la progresión a etapas más avanzadas.

El segundo grupo abarca las lesiones invasivas, en este grupo se debe determinar cuáles vejigas deben removerse, cuáles se pueden conservar sin comprometer la sobrevivencia, y cuáles sin importar el manejo de la lesión primaria tienen un alto riesgo de de diseminación a distancia y requieren tratamiento sistémico para tratar de mejorar la evolución.

El tercer grupo se refiere a las lesiones metastásicas y el objetivo es como tratar de prolongar la vida. Hay múltiples agentes con efecto en esta etapa.

El tratamiento involucra las disciplinas de cirugía onco urológica, radioterapia y oncología médica. Para muchas estrategias complejas de tratamiento un equipo multidisciplinario optimiza los resultados.

### **Generalidades de radioterapia en el manejo de cáncer de vejiga**

Deben usarse múltiples campos con acelerador lineal de alta energía, simular y tratar los pacientes con vejiga vacía.

Preceder la radiación con una máxima RTU del tumor cuando sea posible con adecuada seguridad. Se recomienda quimioradioterapia concomitante para adicionar cito toxicidad.

La radioterapia raramente es apropiada para tratar carcinoma superficial recurrente o ca in situ difuso.

Debe tratarse la totalidad de la vejiga hasta 40-55 gray y después un boost hasta 64-66 gray excluyendo de ser posible áreas de vejiga normal del volumen de dosis altas.

### **Tratamiento de la enfermedad no invasora de músculo**

Los tumores no invasivos del músculo se dividen en papilomas no invasivos y carcinomas que invaden la lamina propia T1 y el carcinoma in situ. El tratamiento de estas entidades es RTU a repetición, según el grado y la profundidad de invasión se puede recomendar terapia intravesical.

### **Tratamiento de enfermedad invasora de músculo**

El tratamiento estándar para casos T2-T3 invasores del músculo es la resección quirúrgica mediante cistectomía radical.

Recientemente radioterapia y quimioterapia se ha usado en varios centros como tratamiento primario de estos casos, de manera que hay diversas opciones de tratamiento incluyendo la conservación de vejiga dependiendo del estado del tumor

En casos con afección ganglionar extensa, que no pueda completarse la cistectomía se debe evaluar radio quimioterapia o tratamiento sistémico

13,14

Los casos T2 pueden tratarse con cistectomía radical considerando tan bien quimioterapia neoadyuvante, cistectomía segmentaría en casos muy selectos y una variedad de opciones conservadoras de vejiga.

Se puede indicar radioterapia o radio quimioterapia en pacientes con cáncer recurrente invasor post cistectomía parcial

Los casos T2 operados con compromiso ganglionar , alto grado histológico , invasión transmural o invasión vascular deben considerarse para quimioterapia adyuvante o menos comúnmente para radioterapia.

## Opciones conservadoras

Como recomendación categoría 2B en pacientes selectos T2 pueden considerarse para tratamiento conservador. Las opciones son, resección endoscopia agresiva, resección endoscopia seguida de quimioterapia, radioterapia, radio quimioterapia. No hay uniformidad de consenso sobre la aplicación de estos abordajes. La decisión se basa en parte según la localización de la lesión, de la profundidad de invasión, del tamaño del tumor, del estado del urotelio no comprometido. Los pacientes con mala condición para cirugía son buenos candidatos para tratamiento conservador, no se indica en casos con metástasis, casos con hidronefrosis son malos candidatos, debe considerarse el estado previo de la vejiga, la capacidad vesical.

Cuando sea posible las opciones conservadoras deben seleccionarse en el contexto de trabajos clínicos y por un equipo multidisciplinario.

Las recomendaciones de expertos indican que después de una RTU máxima , quimioterapia y radioterapia, quimioterapia sola o radioterapia sola son opciones apropiadas de tratamiento.

## Radioterapia y quimioterapia

Parece que la mayor proporción de conservación de vejigas libres de tumor se da con las diversas combinaciones de quimioradioterapia, las cuales son, quimioterapia de inducción con MCV por 2 ciclos seguida de radio quimioterapia concurrente, radioterapia y cisplatino sin inducción de MCV, o cisplatino mas 5 FU concurrente con radioterapia

### Radioterapia con platino concurrente con o sin MCV de inducción

En el caso de MCV de inducción se aplican 2 ciclos, se hace cistoscopia y rtu , si hay progresión pasa a cistectomía, si hay respuesta se aplican 40 Gy con cisplatino concurrente los días 1 y 22., después de esto se hace cistoscopia, si hay enfermedad residual pasa a cistectomía, sin enfermedad visible con citología negativa y biopsia negativa (T0) se agregan 25 Gy con una dosis adicional de cisplatino. Estudios de RTOG no demostraron beneficio de aplicación de CMV de inducción. Se describe un 70% de vejiga sin tumor, pero hasta un 25% pueden desarrollar recurrencias superficiales o invasivas requiriendo tratamiento adicional.

### Radioterapia concomitante con platino y 5 fu

Después de una RTU completa, los pacientes son tratados con 5fu y platino los días 1-3 y de nuevo 15-17 , aplicando 45 Gy de radioterapia, el paciente se reevaluar con cistoscopia, biopsia y citología, si los estudios son negativos se continua la radioterapia a 64.8 Gy con un curso adicional de cisplatino.

## Enfermedad no confinada T3-T4a

Debido al alto porcentaje de recurrencias sistémicas en casos históricos tratados con cirugía exclusiva, grupos han investigado la aplicación de quimioterapia de inducción seguida de cirugía o quimioradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía, de ser posible deben incluirse en estudios clínicos

## Enfermedad T4b

Los pacientes con enfermedad irreseccable con masa fija o con ganglios positivos previos a la cirugía, son considerados para quimioterapia sola o radio quimioterapia.

Si se obtiene respuesta con la quimioterapia después de 2-3 ciclos se puede consolidar la quimioterapia, operar o radioterapia. Si no hay respuesta se puede considerar quimioradioterapia u otro régimen de quimioterapia.

La radioterapia esta indicada para el tratamiento de los casos clasificados IA; IB, IIA,IIB.

En los casos IA y IB se aplican 25-30 Gy a los ganglios infradiafragmaticos o pelvicos.No se recomienda dejar en observación a estos pacientes.

Las etapas IIA y IIB (ganglios menores de cm. y entre 2 y 5 cm. respectivamente)

Se deben aplicar entre 35-40 Gy a los ganglios retroperitoneales y pélvicos ipsilaterales

Las etapas IIC y III (ganglios mayores 5 cm.), se tratan primariamente con quimioterapia, si persiste tumor residual mayor de 3 cm. puede indicarse radioterapia.

Se indica radioterapia para las recurrencias ganglionares menores de 5 cm. cuando no han recibido radioterapia post operatoria.

Cuando la recurrencia es mayor de 5 cm. se indica quimioterapia y si hay tumor residual mayor de 3 cm., se indica radioterapia o cirugía.

## CÁNCER CÉRVICO UTERINO

El tratamiento primario de estadios tempranos de cáncer del cervix puede ser Rtx o cirugía.La cirugía es reservada para lesiones pequeñas o estadios tempranos.

Pctes con estadios IB O IIA pueden ser manejados efectivamente con cirugía radical mas disección pélvica bilateral y bxs de paraorticos (categoría 1 para IB1 o IIA de 4cms o menos, categoría 2B para IB2 o IIA de 4 cms) o con RTx Ext combinada con braquiterapia. Losa pactes con estadios clínicos IB2 o IIA de 4 cms que son tratados con Rtx mas Qtx concomitante con platino han demostrado tener mejor sobrevida.Otra recomendación de tratamiento para estadios IB2 o IIA es irradiación pélvica mas Qtx con Braquiterapia y adyuvante histerectomía Tratamiento adyuvante esta indicado después vde histerectomía dependiendo de los hallazgos de la cirugía.Pates que son candidatos para Rtx P:O. Si tienen al menos dos de los siguientes factorfes de riesgo:

1. Invasión del estroma mayor de una tercera parte.
- 2.compromiso del espacio linfático.
- 3.tumoe cervical con diámetros grandes.

Considerables avances se han hecho en los ultimos años para optimizar y delinear el tratamiento a dar sobre todo en tumores avanzados para dar una mejor dosis y dañar menos el tejido sano.Por tal motivo se deben considerar técnicas de 4 o mas campos con técnicas conformacionales.

Y aun mas seleccionando IMRT para dar una mayor dosis al tumor sin dañar el tejido sano.

Estadio IA1: Histerectomía Extrafacial.

Estadio IA2: Histerectomía Radical mas linfadenectomia mas biopsia de paraorticicos.

Si los ganglios son negativos se observa.

Radioterapia pélvica opcional con o sin braquiterapia vaginal si hay invasion profunda del estroma o invasión linfática o vascular.

Si los ganglios pelvicos son positivos o el parametrio es positivo se deba dar Rtx pélvica mas platino concomitante (categoría 1)

Braquiterapia vaginal esta indicada si el margen vaginal es positivo.

Si los ganglios paraorticicos son positivos se debe dar Rtx pélvica y paraortica mas Platino concomitante y luego braquiterapia.

Estadios IB1 y IIA menos 4 cms: igual que IA2.

Las dosis recomendadas son 45 a 50 GY para Rtx externa.

Braquiterapia alta tasa de dosis: cilindro vaginal (500cGy por semana por 3 semanas, a 0.5cms espesor pared vaginal.).

Tumores Bulky seleccionados:

Estadios IB2, IIA mayores de 4 cms.

Estadio: IIB

Estadio: IIIA, IIIB

Estadio: IV.

Estos tumores se deben tratar con Rtx Pélvica mas Qtx con Platino concomitante.

Luego 4 tiempos de braquiterapia (H:D:R).

Rtx paraortica se dara en caso de ganglios positivos a ese nivel.

Dosis recomendas de 45 a 50 Gy en externa y en caso de braquiterapia usando el modelo cuadratico linear se daran dosis que correspondan a dosis biológicamente efectiva de:

96 Gy<sub>10</sub> y de 102 Gy<sub>10</sub>. dependiendo del tamaño inicial de la lesion.

Las dosis deben ser prescritas a el tumor GY-10 y no al efecto tardio de los tejidos Gy-3

Los parametrios afectos se pueden tratar con Boost de 10 Gy, en caso de poca respuesta al final del tx o individualizar el mismo.

## MELANOMA MALIGNO

Las indicaciones de Radioterapia para los pacientes con M.M. son las siguientes:

Pacientes con lesiones en transito irresecables. (categoría 2B).

2. Pacientes con metástasis ganglionares en cabeza y cuello,deben recibir radioterapia P.O. adyuvante con hipofraccionamiento (categoría 2B).

3. Pacientes metastasis de M.M en transito. quienes estan libres de enfermedad después de reseccion quirúrgica. (categoría 2B).

4. Pacientes con metastasis la S.N.C.

Las dosis recomendadas para radioterapia post'operatoria consiste en 6 Gy por fraccion dos veces a la semana para una dosis total de 30 Gy.

## CÁNCER DE PIEL

### 1. CARCINOMA BASOCELULAR.

Los pacientes con CÁNCER basocelular se dividendn en dos grupos.

Alto Riesgo.

Bajo Riesgo.

Los pacientes de Alto Riesgo se definen aquellos que tienen un riesgo mayor de desarrollar multiples CÁNCERes de piel y que pueden tener un comportamiento agresivo como por ej pactes transplantados, inmunosuprimidos (linfoma,inducido por drogas,HIV,etc),xeroderma pigmentoso.

Los pacientes con tumores de bajo riesgo pueden ser sometidos a curetaje, escisión amplia o Rtx.

Los pactes que son sometidos a cirugía y presentan margenes positivos deben ser reoperados o darles Rtx P.O.

Los pactes que van a ser sometidos a Rtx (categoría 2B) deben ser pacientes mayores de 55 años.Area H, excluyendo genitales, pies y area M. (area H son la cara central, tales como ojos, párpados, nariz, labios, región preauricular, postauricular, genitales, manos y pies.)

El area M son mandibula, cuello y nuca.

Los pacientes de alto riesgo puden ser sometidos a cirugía ya sea con escisión amplia o con cirugía de Mohs o con Rtx (categoría 2B).

Los pacientes sometidos a cirugía con margenes positivos deben ser sometidos a una nueva cirugía on Rtx.

Los pacientes sometidos a cirugía de Mohs con margenes negativos pero con invasión perineural, o neural debe considerarse Rtx adyuvante.

Los pacientes que van a recibir Rtx sola deben ser para pactes mayores de 55 años y con lesiones menores de 15 mm en area H,excluyendo genitales manos y pies.o lesiones menores de 20mm en area M sino tiene otro factor de riesgo.

El papel primario de la Rtx en el tx del carcinoma basocelular de la piel es la cura del tumor con la máxima preservación de la funcion del organo con buen resultado cosmético.

La cirugia a menudo es mas efectiva y eficiente para asegurar la cura, pero consideraciones de la funcion, resultado cosmético,hacen que los pacientes puedan escoger a la Rtx como tratamiento primario

En cierto casos de pacientes con alto riesgo de multiples tumores primarios,para incrementar su sobrevida se deben considerar medidas profilácticas.

#### DOSIS Y TAMAÑOS DE CAMPOS.

Tamaño tumor	Margenes	Dosis y fracciones
Menos 20 mm	5 a 10 mm	Dosis Total 4500 a 5000 cGy
En fracciones de 250 a 300 cGy		
Mas 20 mm	15 a 20 mm	D.Total 6000 a 6600 cGy en
Fracciones de 200 cGy		
D.Total 5000 a 6000 cGy en		
Fracciones de 250 cG		

Se debe disponer de equipos de ortovoltaje con varias Energias o aceleradores con varias Energias de Electrones.

Si se usan Electrones con bolus para baja energia sumar 10 a 15 % de la dosis total en la dosis diaria.

Maximizar las fracciones para maximizar el resultado cosmetico.

Radioterapia esta contraindicada en condiciones geneticas que predisponen a CÁNCER de piel (ej. Carcinoma Basocelular Nevoide, Xeroderma Pigmentoso) y enfermedad del tejido conectivo (ej. Lupus, Escleroderma)

## 2. CARCINOMA CÉLULAS ESCAMOSAS

El manejo del carcinoma de Cels escamosas es igual al manejo del carcinoma Basocelular en bajo riesgo y alto riesgo.

Debido al riesgo que tiene este tumor de metastasis regionales, el manejo es diferente cuando hay metatasis ganglionares.

Si hay ganglios regionales palpables y la biopsia es positiva, se debe hacer diseccion linfatica y se debe dar Rtx P.O excepto si el ganglio es menor o igual a 3 cm sin evidencia de invasion extracapsular.

Tratamiento primario de masa intraparietaria palpable debe hacerse con parotidectomía superficial y dar Rx adyuvante excepto si el nódulo linfático es menor o igual a 3 cms sin invasión extracapsular.

### 3. DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

Considerar Rx P.O para lesiones grandes o cuando no hay adecuados márgenes quirúrgicos.

Dosis de 5000 a 6000 cgy para márgenes positivos o muy cercanos (180 a 200 cGy por fracción)

Los márgenes de tratamiento se deben extender más allá del margen quirúrgico.

## RADIOTERAPIA PALIATIVA EN EMERGENCIAS ONCOLÓGICAS

### METÁSTASIS CEREBRALES

La Radioterapia prolonga la supervivencia media de los pacientes con metástasis cerebrales en 3 a 5 meses.

#### **Campos de Tratamiento:**

Se utilizan campos laterales opuestos que incluyan todo el contenido craneal. En aquellos casos en que la lesión se localice a nivel de la porción inferior de los lóbulos frontal o temporal, el borde inferior del campo debe extenderse hasta delinear el borde infraorbitario y el meato auditivo externo.

#### **Dosis- Fraccionamiento y Energía:**

Es equivalente dar 20 Gy en 4 o 5 fracciones o 30 Gy en 10 a 12 fracciones. La energía a utilizar son los fotones de 4 a 6 MV o el Cobalto 60.

### COMPRESIÓN DE MÉDULA ESPINAL

Debido a que la Radioterapia sin cirugía es tan exitosa como la irradiación más cirugía en pacientes ambulatorios o en pacientes paréticos quienes responden a los esteroides; la cirugía puede no ser necesaria en algunos casos. Sin embargo, debe considerarse el manejo quirúrgico en el caso de que exista fractura-dislocación, paraplejía aguda reciente, lesiones radioresistentes o ausencia de respuesta a los esteroides.

#### **Campos de Tratamiento:**

La técnica más comúnmente usada es un campo posterior que incluya todo el ancho del cuerpo vertebral y que se extienda dos vértebras por encima de la vértebra más superiormente afectada y dos vértebras por debajo de la vértebra más inferiormente afectada. Se deben utilizar campos laterales cuando se irradie la columna cervical con el fin de proteger la orofaringe. La dosis tumoral se calcula usualmente a 5-6 cm en la región cervico-torácica y a 8-10 cm en la región lumbosacra.

### **Dosis- Fraccionamiento y Energía:**

Se puede utilizar cualquiera de las siguientes modalidades de tratamiento, las cuales son equivalentes:

- 8 Gy en 1 fracción.
- 20 Gy en 4 fracciones.
- 20 Gy en 5 fracciones.
- 30 Gy en 10 fracciones.
- 40 Gy en 20 fracciones.

La energía a utilizar es la de fotones de 4 a 6 MV o el Cobalto 60.

### **SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR**

La Radioterapia mejora sintomáticamente el 75% de los pacientes que se presentan con Síndrome de Vena Cava Superior.

### **Campos de Tratamiento:**

La zona a tratar es el Mediastino, mediante campos opuestos anterior y posterior.

### **Dosis- Fraccionamiento y Energía:**

La dosis varía de 30 Gy en fracciones de 3 Gy a 50 Gy en fracciones de 2.5 Gy. La energía a utilizar es la de fotones de 4 a 6 MV o el Cobalto 60.

### **SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS**

#### **INTRODUCCION.**

Los sarcomas de tejidos blandos, han sido considerados tradicionalmente, resistentes a la radioterapia, por lo que su manejo primariamente es la cirugía. Siendo la RT un tratamiento adyuvante. También es importante resaltar la indicación preoperatoria, la cual esta orientada al intento de preservación funcional de una extremidad.

#### **INDICACION DE RT**

##### **RT. PREOPERATORIA.**

- Tumores voluminosos técnicamente irresecables.
- Tumores con extensión a otros compartimientos o articulaciones, que requieren amputación; con la finalidad de conservación de miembro.
- Pacientes con cirugía previa (biopsia excisional) en donde el cirujano no conoce el sitio exacto del tumor.

##### **RT POST OPERATORIA.**

- Tumor mayor de 5 cms.
- Tumor menor de 5 cms pero con grado histológico intermedio y alto.
- Margen cercano.
- Algunos casos de margen positivo, en donde técnicamente no es posible reoperar.

## PLANIFICACIÓN

1)- Elección de la energía, estas van de los rangos de 6 Mv a los 10 Mv, se elegirá el tipo de energía para cada caso en particular ya, que el tejido superficial, que incluye la incisión quirúrgica no quede subdosificada, para lo cual la dosis a nivel de la incisión deberá idealmente, ser monitoreada con diodos para disimetría en vivo, lo cual dará el parámetro del uso de bolus o no y el espesor del mismo.

2)- Aspectos dosimétricos. Dosimetría en vivo (termoluminiscencia) sobre la cicatriz quirúrgica, la homogeneidad de la dosis debe ser verificada y corregida (índice de Cunningham) con este método se pueden corregir in homogeneidades utilizando mezclas de energías de 6 y 10 Mv. o más.

3)- Tamaño de los campos de tratamiento. El largo. Del campo se dirigirá al tejido en riesgo. Habitualmente se trata todo el compartimiento implicado. El volumen en riesgo implican todos los tejidos manipulados por el cirujano incluyendo la cicatriz y los sitios de drenaje. La mejor definición en la extensión longitudinal del campo es la demarcación con clips metálicos que el cirujano debe dejar en el momento de operar, desgraciadamente esto muchas veces no se hace. Tradicionalmente los campos en RT post operatorio se extienden de 5 a 8 cms, tanto distal como proximal de la cicatriz quirúrgica, para tumores de bajo grado y más de 10 cms para intermedio y alto grado.

Con respecto al ancho del campo, no toda la circunferencia de de la extremidad debe ser irradiada más de la dosis de tolerancia de los linfáticos, para evitar linfedema crónico, esta dosis de tolerancia es de 50 Gy en convencional fraccionamiento. Idealmente la extensión de los campos debe ser definida por TAC y/o RMN.

## DOSIS

### PREOPERATORIA.

La dosis recomendada, para disminuir las complicaciones post operatorias en la herida quirúrgica (14%) es de 45 a 50 Gy con Fx de 1.8 a 2 Gy local. La cirugía debe realizarse de 14 a 28 días después de haber completado RT.

BOOST postoperatorio puede ser con RT externa, Braquiterapia o RT con electrones intraoperatoria, dependiendo de la experiencia de cada médico y la dotación tecnológica disponible. DOSIS si los márgenes son negativos de 12 a 16 Gy para un acumulado total de 60 Gy. Si los márgenes son cercanos dar boost para alcanzar un acumulado de 66 a 70 Gy. Y SI ESTOS ESTAN POSITIVOS considerar la posibilidad de nueva resección.

### POSTOPERATORIA.

El mejor control tumoral se obtiene con dosis de 66 a 70 Gy. En pacientes con margen negativo, si son positivos reoperar.

## **SARCOMAS ÓSEOS**

El tratamiento estándar de los sarcomas óseos es la cirugía.

Históricamente la radioterapia a sido TX para control local sin embargo la reciente tendencia es cirugía con o sin RT postoperatoria. Todo depende de la localización. Sigue siendo el TX de elección en tumores de localización pélvica o en otros sitios quirúrgicamente no accesibles, o en quienes la amputación no sea necesaria por que tienen enfermedad metastásica.

### **DOSIS**

60 Gy en fraccionamiento convencional.

## **LINFOMAS ÓSEOS**

### **DOSIS**

45 a 55 Gy con Fx de 1.8 a 2 Gy.

## **HISTIOCITOSIS**

10 a 15 Gy. 2 Gy por Fx

## **TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES**

45 Gy en 25 Fx.

## **RADIOTERAPIA EN LOS TUMORES PEDIÁTRICOS**

### **INTRODUCCIÓN**

Los tumores pediátricos son muy sensibles a la RT, y dado los efectos tardíos en los tejidos en crecimiento, su indicación debe ser muy precisa. En general el manejo de los tumores pediátricos es frecuentemente combinado con QT. Como resultado las dosis de irradiación pueden ser menores. Los campos de tratamiento son usualmente diseñados con meticulosos bloqueos, a fin de minimizar las complicaciones a largo plazo, sobre huesos y tejidos blandos en crecimiento. Los oncólogos radioterapeutas que manejan tumores pediátricos deben someter a balance el objetivo primario de curación vs. Reducir efectos tardíos.

### **NEOPLASIAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)**

Los tumores cerebrales, están dentro de los primeras cinco neoplasias en el cáncer infantil, lo cual representa un 20%.

La incidencia es la siguiente:

INFRATENTORIAL 55%

Meduloblastoma 25%

Astrocitoma cerebelo 15%

Gliomas del tallo 10%.

Ependimomas del IV ventrículo 6%

## SUPRATENTORIAL 45%

Astroцитomas 23%.

Gliomas malignos (AA, GBM). 6%

PNET 4%.

Ependimomas 3%.

Craneofaringeomas 6%.

Tumores de la región pineal 4%.

Oligodendrogliomas. 2%.

## MEDULOBLASTOMA

Las guías de tratamiento son las siguientes:

Acelerador Lineal con energía 6 de fotones

La irradiación cráneo espinal es el estándar más boost ala fosa posterior.

## DOSIS

Pacientes de alto riesgo T3, T4 O M1 A M3: RT cráneo espinal 36 Gy con Fx de 1.8 Gy. BOOST a la fosa posterior de 18 Gy en 10 Fx, dosis total a FP de 54 Gy, esta debe ser con Técnica 3D Conformacional.

Pacientes de bajo riesgo o riesgo estándar: RT cráneo espinal 24 Gy con Fx de 1.8 Gy. BOOST a la fosa posterior de 30.6 Gy en 17 Fx, para una dosis total de 54.6 Gy con técnica 3D Conformacional.

## ASTROCITOMAS

Grado I. Resecados completamente no requieren RT. Resección incompleta observación, vs. RT, es controversial, no claros datos del beneficio. Si hay aumento de volumen tumoral, lo que sigue es resección máxima segura dentro de lo posible y RT post operatoria. En caso no poder realizar cirugía segura únicamente RT.

Grado II. Similar conducta.

Grado III y IV. Generalmente no es posible resecciones completas seguras y por lo general el estándar son residuales grandes. La DOSIS sugerida es de 56 a 60 Gy con fraccionamiento de 1.8 Gy. CTV1 40 a 45 Gy y el CTV2 20 a 15 Gy. Actualmente

## GLIOMAS DE LA VIA OPTICA

Tumores del N. Óptico Y Quiasma. La eficacia de la RT ha sido documentada en numerosas series. Con rangos de 75% a 100%.

Para Astrocitomas de Bajo grado no infiltrantes se ocupan volumen pequeños. La técnica recomendada es por lo menos RTC en 3D o IMRT. DOSIS 54 Gy en Fx de 1.8 Gy. En caso de lesiones infiltrativas los campos de RT se hacen más amplios, estableciendo como volumen blanco las imágenes por MRI T1 y T2 más 1 cm. de margen. En caso de enfermedad multifocal y o infiltración leptomenígea la irradiación es holocraneal hasta los 36 Gy y después BOOST al GTV más 1 a 2cm de margen hasta completar 56 Gy o 60 Gy. Este volumen con RTC en 3 D.

### **GLIOMAS DEL TALLO CEREBRAL**

Pueden ser difusamente infiltrantes o focales. Generalmente originados en cerebro medio o del tallo. Los gliomas pontinos son generalmente difusos, de difícil acceso quirúrgico por lo que la RT juega un papel importante.

La DOSIS estándar es de 54 a 56 Gy. Con Fx de 1.8Gy. Por su naturaleza infiltrativa puede ser mejor apreciado en las imágenes T2 MRI. El CTV es definido como 2 cms más allá del trayecto infiltrativo. RT Conformacional en 3D es requerida.

### **EPENDIMOMAS**

Los volúmenes de tratamiento usualmente no difieren, entre los bien diferenciados y anaplásicos El interés previo de RT cráneo espinal para los tumores anaplásicos infratentoriales, actualmente no está contemplado dentro de los protocolos contemporáneos o estándar, excepto en los casos que haya invasión al neuro eje documentado por LCR y \ o MRI.

DOSIS 54 a 56 Gy con Fx de 1.8 Gy.

### **TUMORES DE LA REGIÓN PINEAL Y TUMORES DE CELULAS GERMINALES**

Si reciben QT previa con respuesta completa la DOSIS de RT con un volumen local es de 30 a 36 Gy. Si hay diseminación leptomenígea RT Cráneo espinal.

En casos de RT exclusiva. Tumores localizados sin diseminación, el CTV Es la imagen captante más 2 a 3 cms de margen. Si hay invasión del sistema ventricular y o lesiones satélites en el parénquima cerebral los volúmenes a considerar son CTV1 campo holocraneal. 36 Gy. CTV2. Sistema ventricular 46 Gy y CTV3 Volumen tumoral 50.4 Gy. Considerar RT cráneo espinal en caso de infiltración leptomenígea, tanto microscópica LCR + o macroscópica por MRI.

### **TUMOR DE WILMS (HISTOLOGIA FAVORABLE)**

#### **INDICACIONES GENERALES DE RT ABDOMINAL**

- Siembras peritoneales
- Residual macroscópico
- Ruptura del tumor al momento de la cirugía
- Ruptura intraperitoneal preoperatoria

NWTS 5.

La RT debe iniciarse en el día 9 postoperatorio.

Estadio I y II

Histología favorable altamente curable con QT. No requieren RT.

Estadio III

Después de QT requieren RT abdominal, en general el volumen de tratamiento es el flanco involucrado (tomando en cuenta el TAC preoperatorio riñón +tumor +1 cm.)  **dosis** 10.8 Gy en Fx de 1.8 Gy, si los campos, no son muy grandes. En RT abdominal total se recomiendan fracciones de dosis de 1.5 Gy. Cuando el residual es > de 3 cms, se recomienda hacer un BOOST de 10.8 Gy con técnica 3D de RTC. Debe incluirse cobertura de los para aórticos y paracavales. La totalidad de las vértebras, en su ancho debe ser tratada, con esto se evita escoliosis a largo plazo. En casos en donde hay contaminación macroscópica del peritoneo. RT abdominal total debe ser contemplada. En estos casos considerar, los siguientes esquemas dosimétricos: limitar la dosis para hígado total 19.4 Gy y para el riñón contra lateral en 14.4 Gy El borde superior del campo debe ser ubicado en la cúpula diafragmática, usando guía fluoroscópica, el borde inferior debe ser colocado en el foramen obturador. La cabeza femoral debe ser bloqueada para reducir el riesgo de necrosis aséptica.

Las metástasis pulmonares se tratan con RT pulmonar total con 12 Gy.

**TUMOR DE WILMS ANAPLÁSICO**

Estadio I Son tratados como los de estadio I de histología favorable.

Estadio II, III, IV. Todos los pacientes reciben RT post operatoria al lecho

<u>EDAD</u>	<u>DOSIS TOTAL AL TUMOR</u>
0 – 12 meses	1260 – 1800 Cgy
13 –18 meses	2160 Cgy
19 – 30 meses	2700 Cgy
31 – 40 meses	3240 Cgy
41 meses o más	3780 Cgy.

**NEUROBLASTOMA**

La RT post operatoria en tumores totalmente resecaos NO es necesaria. Los que tienen residual macroscópico reciben QT y son sometidos a una segunda mirada. Si persiste enfermedad residual, es necesario RT.

Estadio III esta etapa es la única en que se ha comprobado el beneficio de la RT post operatoria.

EDAD	ENF. MICROSC	ENF. MACROSC
< 12 m	12 Gy	15 Gy
12-24 m	15Gy	18 Gy
24-36m	18 Gy	24 Gy
> 36 m	24 Gy	30 Gy.

El volumen de tratamiento es el tumor residual más 2 cms de margen.

En enfermedad avanzada, hay varios estudios utilizando QT altas dosis +/- TBI seguido de rescate con trasplante de médula ósea de células madre.

#### PALIACIÓN:

Las metástasis óseas pueden ser paliadas con dosis de 10n Gy, en Fx de 2Gy. Y en los casos de hepatomegalia con compromiso respiratorio, el hígado puede ser tratado con una dosis de 6 Gy en 3 Fx.

#### RABDOMIOSARCOMA

Tumores del sistema músculo esquelético pero pueden originarse en cualquier parte del cuerpo como: cabeza y cuello genitourinario, y extremidades. La RT es usada como modalidad de tratamiento definitivo.

#### INDICACIONES Y DOSIMETRÍA

##### Grupo I

Pacientes con resección completa, no requieren RT. (Protocolo IRS-IV). Excepto para pacientes con histología Alveolar de extremidades, o indiferenciados los cuales después de cirugía con resección completa, deberán sin excepción, recibir RT. (Protocolo IRS V).  
**Dosis** 36 Gy. Fx 1.8 a 2.25 Gy.

Grupo II. Tumor completamente resecado. **Dosis** 40 a55 Gy, esto depende de la edad del paciente y tamaño tumoral. (< De 3 años: 40 Gy; 3 a 6: años 50 Gy; > de 6 años con tumores < de 5 cms 55 Gy.)

Grupo III. Tumor residual **dosis** 50 Gy a 59.4 Gy. **Volumen tumoral** Los campos deben extenderse hasta incluir todo el tumor previo a la cirugía y con **margen** de 2 cms.Si no hay evidencia de compromiso ganglionar las zonas linfoportadoras no deben ser tratadas, pero si hay ganglios positivos, estas deben ser tratadas.

Para localizaciones como: órbita, parameningea (mastoides, antros maxilares, conducto auditivo, nasofaringe), vejiga, próstata, intraabdominales; la planeación del tratamiento debe hacerse en 3D con radioterapia Conformacional, para asegurarse de una adecuada cobertura tumoral, dosis más homogénea y la protección de órganos críticos.

El volumen: considerar todo el compartimento muscular y / o todo el tumor más 2 cms de margen.

## SARCOMA DE TEJIDOS BLANDOS (NO RABDOMIOSARCOMA)

Sarcomas de los tejidos blandos representan aproximadamente 6.5% de todos los CÁNCERes infantiles.

El tamaño tumoral y el grado histológico son los dos factores más importantes, como predictores de falla local.

### PLANIFICACIÓN

El volumen de tratamiento deberá ser definido por TAC y/o RMN, Hechos preoperatoriamente. Sí el tratamiento es dado post operatorio, éste deberá incluir todos los sitios anatómicos manipulados por el cirujano, incluyendo la cicatriz quirúrgica y los sitios de drenaje. Sí la RT es preoperatoria deberá incluirse todo el sitio clínicamente conocido, más un margen de 5 cms en todas las direcciones, excepto que exceda los límites anatómicos del órgano.

### DOSIS

EDAD	VOLUMEN INICIAL	RC	BOOST
< 6 años	3500 Cgy	4500cGy	5500 Cgy
>6 años	4500 Cgy	5000cGy	6500 Cgy.

POG. (865378654).

## SARCOMA DE EWING

La RT es a menudo reservada para tratar a aquellos huesos en la cual la resección quirúrgica no es posible, ya sea por localización o por gran morbilidad. El protocolo POG 88-50 considera el uso de RT para aquellos pacientes que respondieron a QT. Sitios primarios de manos y pies pueden ser manejados quirúrgicamente o con RT primaria, dependiendo del tamaño, localización y expectativa de vida.

### PLANIFICACIÓN

Los campos de tratamiento deben ser diseñados para incluir todo el volumen tumoral. En pacientes con tumores no resecables, el volumen de tratamiento incluye al tumor primario con las áreas de destrucción ósea y la extensión a los tejidos blandos subyacentes, vistos en las imágenes iniciales (TAC, RMN) con 3 cms de margen alrededor de todo el tejido normal. El campo de tratamiento en general no debe comprender toda la circunferencia de la extremidad, y una banda de tejido lateral o medial debe ser obviada. Sí los 3 cms de margen son necesarios y estos involucran una articulación, un margen menor debe ser dejado.

### DOSIS

Dosis tumor para tejido residual 5500 – 6000 Cgy con fraccionamiento convencional de 180 – 200 Cgy.

Para lesiones de cuerpos vertebrales 4500 Cgy en 25 fracciones.

Enfermedad microscópica residual o margen quirúrgico cercano 4500 –5000 Cgy.

Para irradiación pulmonar, en enfermedad metastásica dosis total 1500 Cgy en 15 fracciones de 100 Cgy c/u. La dosis pulmonar debe ser limitada a 1200 Cgy en pacientes < de 6 años. Las dosis de refuerzo al pulmón deben ser consideradas sí el volumen a reforzar es <25 % del volumen total pulmonar para recibir una dosis adicional de 3000 Cgy en 150-200 Cgy por fracción.

Las metástasis óseas y cerebrales recibirán 4500 Cgy en 25 fracciones de 180 Cgy por día.

Todos los demás sitios de metástasis macroscópicas recibirán 4500 Cgy a 5500 Cgy con fraccionamiento estándar.

### LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

Es la más común leucemia en los niños. Históricamente el rol de la RT en el manejo de la LLA ha sido en la prevención de recaídas a nivel de SNC, o el tratamiento de las infiltraciones meníngeas. Con la introducción de más vigorosos agentes de QT la necesidad de profilaxis se ha venido reduciendo, y esto es justificable por la neurotoxicidad tardía. En general la política de RT cráneo espinal es sólo en pacientes con alto riesgo de recaída meníngea. (Aquellos pacientes con inicial recuento de leucocitos > de 50,000). POG 9412

DOSIS Rt craneal 24 Gy para niños > de 1 año y 18 Gy para < 1 año. RT al eje cráneo espinal solo sí hay infiltración meníngea al momento del diagnóstico. En estas circunstancias el volumen craneal es tratado con 24 Gy y el eje espinal a dosis de 15 Gy POG 8862.

En pacientes con recaída extramedular a menudo requieren RT al sitio de “alto volumen DOSIS: 24 Gy en 12 Fx. La recaída testicular es común sitio de infiltración, estos pacientes reciben 24Gy a todo el contenido escrotal en forma bilateral.

### LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA)

Protocolo LMA 99

EDAD	PROFILÁCTICO	TERAPEÚTICO
Menores de 1 año	No se recomienda	No se recomienda
1 a 2 años	12 Gy	18 Gy
2 a 3 años	15 Gy	18Gy
3 años o más	18Gy	18Gy a 24 Gy

### LINFOMA DE HODGKIN

Los pacientes primariamente son tratados con QT. El uso de RT para consolidación al sitio involucrado, después de respuesta clínica completa post quimioterapia, sigue siendo controversial, por lo que hay que individualizar cada caso. En la enfermedad MEDIASTINAL de alto volumen (masa de más de 10 cms, o que ocupe dos tercios o más del mediastino, infiltración pericárdica etc.) El consolidar con RT es mandatorio. **Dosis** recomendadas son de 20 Gy con fracciones diarias de 1.8 Gy. Y para pacientes postpuberales que son tratados con RT exclusiva la **dosis** estándar es de 3500 Cgy en fracciones de dosis estándar.

## LINFOMA NO HODGKIN

La indicación de RT definitiva es dada solo en aquellas raras situaciones de histología de células grandes que no obtienen remisión completa con la QT, en estas circunstancias un abordaje agresivo de debe ser practicado para llevar al paciente a remisión completa. El volumen de tratamiento debe ser la enfermedad residual (región involucrada) la cual es determinada por TAC. La **dosis** es de 40 Gy en fracciones de 1.8 Gy o estándar.

Algunas indicaciones especiales:

- Síndrome de vena cava superior. DOSIS: 6 Gy en tres Fx.
- Linfomas de SNC. DOSIS 40 Gy. Con fraccionamiento estándar.
- Linfomas de hueso como tratamiento de consolidación post QT. DOSIS 40 a 50 Gy con Fx de 1.8 a 2 Gy.

## VIII CAPÍTULO

### MANEJO DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSTICOS

#### INTRODUCCIÓN

El farmacéutico es responsable de la elaboración y dispensación de preparaciones magistrales con la correcta composición, pureza, estabilidad y esterilidad, con un acondicionamiento idóneo y una identificación precisa y apropiada para el paciente. Para ello se deben observar las normas de correcta fabricación.

La administración de medicamentos por vía intravenosa conlleva con frecuencia una manipulación previa que incluye su disolución o adición a una solución intravenosa, así como su acondicionamiento en el contenedor o envase más apropiado en cada caso y, su identificación individualizada para el paciente al que están destinados. Además, se debe garantizar no sólo las condiciones idóneas desde la preparación hasta la administración, sino el mantenimiento de las condiciones de estabilidad, compatibilidad y esterilidad. Es decir, las mezclas intravenosas deben ser terapéutica y farmacéuticamente apropiadas para el paciente.

Con este objetivo se han desarrollado en los Servicios de Farmacia unidades centralizadas de mezclas intravenosas, como un área diferenciada dedicada a la preparación, control, dispensación e información sobre terapéutica de administración parenteral. Actualmente la importancia del desarrollo de la terapéutica del cáncer implica la existencia dentro de dichas unidades de áreas específicas para la preparación de citotóxicos. En la mayoría de los Servicios de Farmacia ésta constituye actualmente la principal carga de trabajo de las Unidades de Mezclas Intravenosas (UMIV).

---

## CONCEPTOS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS

### ESTABILIDAD

La administración de un agente antineoplásico, la mayoría de las veces, requiere previamente un proceso de reconstitución y posterior dilución a partir de la presentación farmacéutica. La estabilidad (t90%) se expresa en unidades de tiempo. Representa el período de tiempo en que se mantiene como mínimo un 90% de la actividad de la sustancia, sin embargo, si en el proceso de degradación se originan productos de naturaleza tóxica, debe mantenerse un porcentaje de fármaco superior al 90% y en ocasiones hasta del 100%.

Los factores que determinan la estabilidad de los citostáticos son:

1. Naturaleza del agente antineoplásico.
2. Tipo de diluyente empleado (SF, G5%, SM, otro)
3. Concentración de la solución.
4. Tipo de envase (cloruro de polivinilo (PVC), polipropileno (PP), polietileno (PE) vidrio).
5. Condiciones ambientales: luz, temperatura.

### NATURALEZA DEL AGENTE ANTINEOPLÁSICO

Algunos citostáticos tienen una labilidad inherente baja, como son el fluorouracilo, la citarabina, entre otros, sin embargo, la carmustina y en general las nitrosoureas se alteran con facilidad. Es importante revisar siempre la literatura adjunta de cada laboratorio fabricante, un mismo fármaco puede variar sustancialmente según el fabricante.

### DILUYENTE

La adición de un fármaco a un vehículo no específicamente recomendado puede producir alteraciones en su estabilidad química. Así, la relativa acidez de los sueros glucosados puede influir sobre la estabilidad de fármacos de naturaleza ácido débil. También la concentración y tipos de iones de los sueros pueden promover la degradación de algunos citostáticos.

### CONCENTRACIÓN DE LA SOLUCIÓN

Algunos citostáticos poco solubles en agua, precisan la adición de cosolventes para mantenerlos en solución acuosa. Su dilución posterior en soluciones de gran volumen puede dificultar la acción del agente cosolvente. Se formarán precipitados cuando se supere el producto de solubilidad de una sustancia.

### TIPO DE RECIPIENTE

1. **Adsorción:** es debida a la interacción física entre grupos funcionales del recipiente contenedor y del medicamento. Es un proceso saturable, formando generalmente una capa de fármaco en la superficie interna del recipiente.
2. **Absorción:** la absorción es un proceso lento, caracterizado por una difusión controlada a la matriz del recipiente. No es un proceso saturable.

## CONDICIONES AMBIENTALES: LUZ, TEMPERATURA

1. **Temperatura:** la temperatura acelera la velocidad de degradación de muchos fármacos. Aunque la estabilidad química se vea incrementada a temperaturas bajas, se puede producir un aumento en la incompatibilidad física (precipitación).
2. **Luz:** las radiaciones luminosas al igual que la temperatura pueden acelerar la velocidad de degradación de ciertas reacciones químicas. La administración de citostáticos fotosensibles deberá realizarse protegiendo el recipiente con un material opaco a las radiaciones luminosas siempre y cuando la alteración producida tenga significación clínica.

## POLÍTICA

La farmacia satélite de quimioterapia es una unidad de reconstitución de citostáticos, donde se preparan todos los medicamentos citostáticos y de premedicación, que necesiten los pacientes para su tratamiento. Esta preparación debe realizarse en lo posible, de manera tal que el medicamento quede totalmente listo para su administración sin requerir mayor manipulación, garantizando además la composición, estabilidad, técnica aséptica y desecho adecuado de los medicamentos, así como la seguridad del personal que los prepara y los administra, y del paciente que los recibe, junto con la racionalización del gasto por medio de la dispensación de los citotóxicos en forma de dosis unitaria.

## OBJETIVO

Racionalizar el uso de citotóxicos con respecto a: reducción de la contaminación ambiental, reducción de los posibles errores medicamentosos que puedan presentarse en la prescripción, preparación, dispensación y administración, aumento en la protección del personal de salud, controlar el gasto farmacéutico en materia de citotóxicos.

## ALCANCE

Este procedimiento deberá aplicarse en el Servicio de Farmacia a la hora de recibirse una receta, preparar la unidosis del citostático, dispensar el medicamento al personal de enfermería y dar información y educación al personal de salud y paciente / familia.

## JUSTIFICACIÓN

Las Farmacias Satélites de Quimioterapia u Oncología de los diferentes hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social son un servicio de apoyo clínico-administrativo dependiente de la Dirección del Servicio de Farmacia.

Las principales ventajas que se obtienen centralizando la preparación de MIV en los Servicios de Farmacia son:

1. **De tipo técnico:** aportando una mayor garantía de estabilidad físico-química, asepsia, condiciones de administración, conservación y caducidad, así como una reducción en el riesgo de errores de medicación y en la prevención y corrección de problemas relacionados con los medicamentos. Simplifica el correcto adiestramiento del personal. Facilita la puesta en marcha de sistemas de garantía de la calidad. Aporta el control farmacéutico, no sólo a nivel de la calidad galénica de la reconstitución, sino

también en otros aspectos considerados más clínicos, tales como la interpretación de la prescripción médica, análisis del tratamiento previo, etc. Constituye una óptima vía de integración clínica del farmacéutico.

2. **De tipo asistencial:** la normalización de la preparación de MIV conlleva un menor riesgo de aparición de determinados efectos adversos, aumenta la participación del farmacéutico en la individualización posológica e integración en el equipo asistencial. Disminuye la exposición del personal de enfermería a estos medicamentos.
3. **De tipo económico:** ya que la centralización de la preparación optimiza la utilización de recursos, tanto materiales como de personal. Justifica la inversión en tecnología necesaria para proporcionar protección al operador, ambiente aséptico y facilidades técnicas que mejoren el rendimiento, en contraposición a la menor rentabilidad económica derivada de una dispersión de medios. Permite disminuir costos de la quimioterapia, fundamentalmente a través del mejor aprovechamiento de los viales, reutilizando las fracciones sobrantes o promoviendo un ajuste de las dosis prescritas a las presentaciones comerciales disponibles cuando sea posible. Además del mejor aprovechamiento de los viales, otros factores como el control farmacéutico de las prescripciones, la reducción del stock global de los antineoplásicos en el hospital, reducción de los costos de personal, etc., pueden repercutir indirectamente en la optimización de los costos.

Estas unidades son las encargadas de preparar el 100% de las unidosis de citostáticos parenterales (se incluyen algunos citotóxicos orales) que se encuentren en la Lista Oficial de Medicamentos o que la Institución autorice comprar, que se necesiten para pacientes hospitalizados o ambulatorios de los hospitales que cuenten con un Servicio de Oncología y/o Hematología.

## HORARIO DE FUNCIONAMIENTO

La Farmacia de Quimioterapia permanece abierta de lunes a jueves de 7:00 a.m. a 4:00 p.m. y viernes de 7:00 a.m. a 3:00 p.m., situación que es modificable en caso de requerir extender los servicios según necesidades del Centro de Salud, como podrían ser: falta de espacio físico, aumento de demanda, sub-utilización de infraestructura, etc.

## RECURSO HUMANO

La formación y entrenamiento específico del personal responsable del proceso de elaboración es fundamental para garantizar la calidad de las preparaciones, tanto desde el punto de vista del mantenimiento de las condiciones asépticas, como para evitar errores de medicación.

Para ello es necesario impartir formación adecuada en técnicas asépticas, control de las condiciones ambientales del área de trabajo, manejo de equipos y materiales, cálculos de dosificación, técnicas de manipulación, medidas higiénicas, vestuario en el área de trabajo y otras medidas generales.

La técnica de trabajo de cada una de las personas que intervienen debe ser evaluada de forma periódica.

1. La Farmacia Satélite de Quimioterapia debe contar con personal de acuerdo al volumen de trabajo de cada unidad, en promedio por cada 35 unidades de quimioterapias preparadas por día laboral (de lunes a viernes): un farmacéutico a tiempo completo, dos técnicos en farmacia a tiempo completo entrenados en cómputo y un auxiliar de aseo y mensajería a medio tiempo (horario 8 a.m. a 12 m.d.), para despacho de recetas de medicamentos no citotóxicos de pacientes ambulatorios, actividades administrativas, programas de capacitación continua al personal, información y educación al paciente y/o familiares se requiere un farmacéutico a tiempo completo.
2. El farmacéutico coordinador a cargo del programa será responsable de la coordinación de todo el proceso de suministro incluyendo la dispensación de las quimioterapias que se elaboren en la unidad.
3. El personal que laborará en esta farmacia debe ser seleccionado y previamente entrenado. Al efectuar la selección del personal, se debe tener en cuenta que no es conveniente incluir: mujeres embarazadas o que están planeando quedar embarazadas o en período de lactancia, madres de hijos con malformaciones genéticas o con historias de abortos, personas muy alérgicas o con tratamiento con citostáticos, radiaciones o ambos.
4. Todo el personal que trabaje en esta área deberá estar informado sobre la peligrosidad de los agentes antineoplásicos y de los cuidados necesarios para un manejo seguro.
5. El farmacéutico y los técnicos de farmacia encargados de la elaboración de quimioterapias deberán estar entrenados en la técnica de preparación y manejo de citostáticos.
6. El trabajo del farmacéutico en la unidad requiere del entrenamiento y conocimiento adecuado de las condiciones óptimas de estabilidad de las soluciones preparadas.
7. El farmacéutico deberá contar con fuentes de información terciarias básicas que le permitan informarse en la adecuada indicación, preparación, conservación, estabildades, incompatibilidades, reacciones adversas, administración, manejo de extravasaciones, neutralización de sobrantes, manejo de derrames y desechos de los diferentes citotóxicos. Así como de los protocolos clínicos autorizados en la Institución.

## **FUNCIONES DEL PERSONAL FARMACÉUTICO**

Es deber de los farmacéuticos:

1. Interpretar las prescripciones de citotóxicos según los protocolos terapéuticos aprobados y la forma de preparación establecida.
2. Revisar las recetas de pacientes y sus expedientes.
3. Revisar las etiquetas de quimioterapias elaboradas por el técnico de cómputo.
4. Preparar quimioterapias según las normas establecidas.
5. Comprobar que los medicamentos preparados y las dosis coincidan con la prescripción.
6. Conocer las principales características de los medicamentos citostáticos disponibles, su estabilidad y manejo.

7. Efectuar la inactivación físico-química de los sobrantes y derrames de drogas citotóxicas.
8. Revisar en el expediente clínico del paciente, todas las indicaciones de citostáticos o de premedicaciones.
9. Conocer los protocolos terapéuticos habituales.
10. Participar en la revisión y elaboración de protocolos de tratamiento.
11. Participar en la visita clínica con personal de salud cuando le sea posible.
12. Informar y educar a los pacientes y/o familia sobre generalidades del tratamiento citotóxico.
13. Discutir con otros profesionales del equipo de salud sobre la utilización de medicamentos, interacciones, toxicidad y acciones que remedien la toxicidad asociada a la terapia antiCÁNCERosa cuando sea necesario.
14. Preparar y presentar las actividades interdisciplinarias educativas que se le soliciten sobre temas relacionados con la práctica de farmacia oncológica a los profesionales del equipo de salud, estudiantes, pacientes, familiares, auxiliares o técnicos de farmacia, etc.
15. Detectar y comunicar reacciones adversas, fallas terapéuticas, fallas farmacéuticas de los medicamentos en conjunto con el equipo médico.
16. Supervisar el mantenimiento del sistema informático: copias de seguridad, actualización de datos y listados diarios que correspondan.
17. Efectuar un pedido mensual general y pedidos semanales de medicamentos o material biomédico, así como pedidos urgentes. Firmarlos.
18. Recibir los medicamentos citostáticos considerando las condiciones de conservación y caducidad de los mismos. Los medicamentos deben ser proporcionados por la Institución, ya sea a través del Departamento de Almacenamiento y Distribución o por compra debidamente autorizada por el Departamento de Farmacoterapia, el Comité Central de Farmacoterapia, el Comité Local de Farmacoterapia, el instrumento de acreditación, etc.
19. Llevar un control diario de las preparaciones realizadas y consumos de medicamentos, así como asegurar el rebajo diario de dichos consumos en la computadora.
20. Llevar un perfil informático y/o manual de cada uno de los pacientes en tratamiento con citotóxicos.
21. Llevar controles de fechas de vencimiento y controles de almacenamiento.
22. Hacer revisiones periódicas de los medicamentos que requieren protección de la luz, envases libres de PVC, refrigeración, entre otros.
23. Llevar controles de los medicamentos comprados según paciente y medicamento.
24. Llevar un control de consultas atendidas y demás actividades especiales (conferencias, visitas domiciliarias, compras realizadas, revisiones bibliográficas, elaboración de boletines de información a pacientes, personal de salud).
25. Informar a la Dirección del Servicio de Farmacia acerca de los inconvenientes que pudiesen ocurrir referente a la preparación y manipulación de ampollas, soluciones, etc.
26. Efectuar controles microbiológicos mensuales. Registrar los resultados y reportarlos a la Dirección del Servicio de Farmacia en el informe mensual.
27. Redactar el informe mensual y demás informes que solicite la Dirección del Servicio de Farmacia.

28. Conocer la normativa de la Institución referente a la dispensación de medicamentos citostáticos (incluyendo los casos excepcionales en que la Institución autoriza el manejo de estos fármacos en el hogar)
29. Supervisar que se mantenga el orden y limpieza en todas las áreas de la Farmacia.
30. Vigilar la limpieza del área de preparación.
31. Llevar un control de inventario de activos y su mantenimiento
32. Participar en actividades de docencia a estudiantes e internos de Farmacia, personal técnico y profesional del Hospital, pacientes y sus familiares, pasantes farmacéuticos nacionales y extranjeros, etc.
33. Velar por el cumplimiento de las normativas de la CCSS de todos los funcionarios asignados a la unidad.
34. Coordinar el cultivo del área de preparación con el Laboratorio Clínico.
35. Concordancia entre el esquema de tratamiento y el protocolo terapéutico predefinido.
36. Verificación del cálculo de dosis en función de la superficie corporal.
37. Análisis de la quimioterapia administrada previamente al mismo paciente consultando el fichero histórico (cálculo de dosis acumulada de medicamentos con toxicidad acumulativa, etc.).
38. Análisis de posibles interacciones o toxicidad asociada de los citostáticos con otros medicamentos que se esté administrando al paciente, consultado el perfil farmacoterapéutico (metotrexato y salicilatos, entre otros).

### **Técnico #1**

1. Encender la cámara de flujo laminar vertical (CFLV) y el aire acondicionado en las mañanas.
2. Encender la computadora y ajustar la fecha y hora de la misma.
3. Corroborar la fecha y hora del reloj marcador.
4. Limpiar la CFLV en la mañana según la normativa
5. Surtir todo el material biomédico necesario para la preparación de quimioterapias.
6. Realizar listados diarios, informes y comprobaciones que se le soliciten.
7. Digitar todas las recetas que se han de preparar tanto de consulta externa como de hospitalizados, así como realizar los cálculos de dosis y diluciones correspondientes a las mismas.
8. Digitar los consumos diarios de medicamentos en la computadora.
9. Digitar diariamente todas las quimioterapias ya preparadas pero que correspondan al día en cuestión.
10. Realizar con los farmacéuticos la tarea de reposición de todo el material necesario para la preparación de citostáticos (medicamentos, material biomédico, etc.)
11. Recibir los pedidos y trasladarlos a la unidad por las tardes.
12. Llevar el control de tiempos de espera.
13. Realizar las funciones del técnico de acopio en las tardes.
14. Limpieza del área de trabajo según la normativa.
15. Limpieza bisemanal de la cámara de refrigeración.
16. Ingresar los pedidos al sistema de cómputo e imprimir las hojas de verificación correspondientes.
17. Mantener en orden y al día la contabilidad de la farmacia
18. Vigilar el buen funcionamiento del equipo de cómputo.

19. Revisar la contabilidad en la computadora y compararla con los registros manuales
20. Completar la fórmula correspondiente de envío de citostáticos a Hospitales periféricos o Clínicas de adscripción.
21. Y toda tarea o función que el farmacéutico le delegue.

### **Técnico #2**

1. Recibir todas las recetas de quimioterapias.
2. Recibir las recetas de pacientes de oncología y sus expedientes. Sellarlos.
3. Realizar el acopio de las quimioterapias que se han digitado.
4. Empaque y separación de las quimioterapias preparadas en los azafates correspondientes.
5. Mantener surtido los estantes de frascos y ampollas de medicamentos.
6. Acomodo de medicamentos en la estantería.
7. Entrega de quimioterapias a enfermería.
8. Llevar el control de quimioterapias entregadas de pacientes hospitalizados.
9. Preparar los frascos o ampollas de citostáticos que se envían a los Hospitales periféricos o Clínicas de adscripción
10. Informar al asistente de pacientes cuando se vaya a acabar los sueros y azafates.
11. Confeccionar bolsas negras de todos los tamaños.
12. Mantener suficientes etiquetas de información adicional (Ej. Proteger de la luz, refrigerar no congelar, etc.) (ver anexo 4)
13. Vigilar el mantenimiento de las selladoras. Asegurar la existencia de repuestos para la misma en la unidad.
14. Limpiar el área de trabajo según la normativa.
15. Limpieza de los estantes según la normativa.
16. Y toda tarea o función que el farmacéutico le delegue.

### **Encargado de Aseo**

1. Sacar la basura dos veces al día.
2. Colocar las bolsas negras y rojas en los basureros de la unidad según corresponda.
3. Barrer y limpiar el área de acopio
4. Limpiar el área de preparación de quimioterapias
5. Realizar una limpieza general los viernes en el área de preparación de quimioterapias según el protocolo establecido.
6. Retirar los contenedores rígidos con agujas o material punzocortante una vez que estén llenos.
7. Realizar la mensajería necesaria para el buen funcionamiento de la Farmacia.
8. Y toda tarea o función que el farmacéutico le delegue.

## ESTRUCTURA FÍSICA Y EQUIPAMIENTO DE UNA UNIDAD DE MEZCLAS INTRAVENOSAS (UMIV)

La UMIV debe estar situada en un área diferenciada del Servicio de Farmacia o puede estar descentralizada en una farmacia satélite especializada. Dadas las características de las preparaciones que se van a llevar a cabo, deben existir unos espacios diferenciados:

Lo ideal en una unidad de este tipo es que existan los siguientes sectores definidos:

- Área estéril de preparación de quimioterapias (área blanca)
- Área de vestido (área gris)
- Área de dispensación o trabajo
- Área de espera
- Área de almacenamiento
- Consultorio farmacéutico

**1. Área de ambiente controlado o sala blanca:** con acceso limitado y suficientemente separada de otras áreas de preparación para evitar los riesgos de contaminación debidos al flujo innecesario de materiales o personal. Esta área debe tener dos sub-áreas:

### a. Área de Pre-ingreso:

- a. En esta zona se lleva a cabo la desinfección externa de los envases de medicamentos y materiales que se emplearán en la preparación de las quimioterapias.
- b. En esta zona también el personal debe realizar un lavado de manos tipo quirúrgico, para lo cual se debe disponer de un lavatorio apropiado.
- c. Es el lugar donde el personal procede a vestirse con ropa adecuada, la cual está compuesta por: botas, gorro, mascarilla, bata o delantal (preferiblemente de material impermeable) y guantes de doble protección o doble guante.
- d. En esta área de pre-ingreso se puede colocar también el stock de medicamentos a utilizar y algunos materiales de uso muy frecuente y que deben estar al alcance del farmacéutico.
- e. Puede incluirse en esta zona una cámara de refrigeración para todos aquellos citostáticos que necesitan de bajas temperaturas para mantener su estabilidad (principalmente si ya han sido reconstituidos) y una capilla de extracción de vapores para la neutralización de este tipo de sustancias citotóxicas, protegiendo de esta forma al personal y al medio ambiente.

### b. Área de Elaboración:

- a. Esta área debe cumplir con los requisitos que rigen a las áreas estériles.
- b. En esta zona es donde se deben colocar las cabinas de Flujo Laminar de seguridad biológica vertical Clase II tipo.
- c. Este tipo de cámara se encuentra canalizada al exterior para eliminar el aire reciclado una vez que éste pasa por el doble filtro de salida y además, cuenta con una lámpara de luz ultravioleta que permanece encendida, excepto durante el tiempo de trabajo dentro de la cámara.
- d. En esta área se pueden colocar también mesas rodantes de acero inoxidable para colocar los diferentes materiales de trabajo y las quimioterapias ya preparadas por paciente.
- e. La colocación de un intercomunicador en esta zona también es fundamental para evitar que el personal tenga que salir del área para dar o recibir algún mensaje.

**2. Área de vestido (área gris):** para el cambio de vestimenta del personal.

**Atuendo protector**

- a. Durante la preparación de los citotóxicos el personal debe llevar la ropa adecuada con el fin de evitar la contaminación, preservar la asepsia de las mezclas intravenosas (MIV) y protegerse a sí mismo de contaminaciones por parte de productos citotóxicos.
- b. De acuerdo con esto durante la manipulación de citotóxicos el personal debe llevar bata desechable con puños elásticos, de material no poroso y no productor de partículas y guantes quirúrgicos, recomendándose también el empleo de cubrebocas.
- c. Las joyas de las manos y dedos deben retirarse. Las prendas de vestuario de protección (bata, guantes, mascarilla) no deben ser utilizados fuera del área de preparación y serán sustituidos cada vez que se abandone dicha área.
- d. Los guantes deben ser sustituidos de forma regular (cada hora de trabajo continuo) y siempre que ocurra una rotura, contaminación o pinchazo accidental.
- e. El material de los guantes presenta una permeabilidad variable, que depende del tipo de guante, del tipo de citotóxico, del tiempo de contacto y del grosor del guante.
- f. La protección de la piel es especialmente importante ya que algunos agentes son irritantes o vesicantes o incluso pueden ser absorbidos a través de la piel.
- g. No hay un material que se considere superior a otro, recomendándose guantes quirúrgicos de látex que sean de un grosor suficiente o la utilización de 2 pares superpuestos.

**3. Área de dispensación o trabajo:** para el registro de las prescripciones médicas, creación de metodologías de elaboración, programación de tratamientos, documentación, archivo, digitación, acopio y empaque, dotado de sistemas informáticos, calculadora y fuentes de información específicas.

- a. Esta zona se encuentra separada del área de elaboración por medio de una doble ventana de vidrio, con el objetivo de pasar las quimioterapias ya preparadas o para pasar las etiquetas de recetas recién ingresadas.
- b. Es recomendable la colocación de un intercomunicador que esté en contacto con el área de elaboración y con el área de enfermería.
- c. En esta área se puede colocar el equipo de cómputo con su respectiva impresora para elaborar las etiquetas y los perfiles de cada paciente, un escritorio con teléfono, los archivos con los perfiles terapéuticos de cada paciente y con otra papelería de importancia para la farmacia (pedidos a la bodega, control de existencias, contabilidad), el stock de medicamentos para el despacho de las recetas de los pacientes y una mesa donde se puedan ir colocando los tratamientos ya preparados y los medicamentos listos para despachar.

**4. Área de espera:** dotado con sillas adecuadas para que el paciente y/o su familiar espere las recetas y el personal de enfermería recoja las unidades de quimioterapia preparadas.

**5. Área de bodega:** no necesariamente tiene que estar dentro de la farmacia, aquí se podrán almacenar tanto soluciones parenterales como medicamentos o sólo soluciones parenterales el área debe estar dotada de armarios y estanterías para el almacenaje de medicamentos y material fungible a utilizar en las preparaciones. Si se almacenan citotóxicos, éstos se deben almacenar separados de otros medicamentos, en una zona próxima al área donde se van a preparar, (área de despacho preferiblemente) de forma que su acceso sea limitado a aquellas personas del Servicio.

**6. Área de servicios sanitarios, lavamanos, ducha, casilleros:**

- a. Esta zona anexa debe contar con servicios sanitarios, lavatorios, casilleros con llave para guardar los objetos personales; con al menos una ducha para que el personal que trabaja directamente con el material citostático pueda ducharse al concluir con sus labores diarias y con una sala de estar.

**7. Consultorio farmacéutico:** área privada donde poder brindarle información y educación al paciente y/o familia acerca de los tratamientos farmacológicos que va a recibir o que está recibiendo el paciente.

**Equipamiento:**

Respecto al equipamiento técnico con que debe contar la unidad según la literatura internacional se tiene:

1. Cabinas de Flujo Laminar de seguridad biológica vertical Clase II tipo B (citostáticos)
2. Una cámara de enfriamiento, dotada de temperatura máxima y mínima, para almacenar productos termolábiles.
3. Sistemas de autollenado.
4. Visor de partículas.
5. pHmetro.
6. Selladora.
7. Equipos de filtración esterilizante.
8. Sistemas de lavado de material adecuado.

El funcionamiento asistencial de la UMIV comprende los siguientes procesos:

**DOCUMENTACIÓN NECESARIA**

1. **Protocolos de quimioterapia:** deben ser autorizados por la Caja Costarricense de Seguro Social. La definición de un protocolo es necesariamente una tarea interdisciplinaria, ya que en él se aglutina aspectos clínicos, galénicos, organizativos, entre otros, por ejemplo, la naturaleza y volumen del disolvente dependen de criterios médicos (hidratación del paciente, toxicidad local venosa, etc.) y galénicos (estabilidad y compatibilidad en solución). La definición de un protocolo incluye: medicamentos y dosis por metro cuadrado o kilogramo de peso, orden de administración y días de tratamiento, naturaleza y volumen de reconstitución, vía y modo de administración, periodicidad de los ciclos, criterios de reducción de dosis (o de suspensión) por toxicidad, precauciones especiales, indicaciones y bibliografía.

2. **Prescripción individualizada:** para cada paciente se suministre información completa del esquema de tratamiento y del paciente (peso y altura, número de ciclo, reducción de dosis, etc.).
3. **Manual de procedimientos:** elaborado a partir de las recomendaciones publicadas por Instituciones o Asociaciones profesionales adaptándolas a las características del hospital. Entre ellas, las que mayor grado de adherencia y reconocimiento internacional han alcanzado son las publicadas por la Occupational Safety and Health Administration (O.S.H.A.), la American Society of Hospital Pharmacists (A.S.H.P) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
4. **Monografías de medicamentos:** que contengan información general sobre el producto y además datos de estabilidad en diferentes condiciones y concentraciones, compatibilidad, modo de reconstitución y eliminación de desechos.
5. **Hoja de trabajo:** cumple una doble función, suministra los detalles necesarios para la preparación: medicamento, dosis, número de formas farmacéuticas necesarias, disolvente y volumen de reconstitución, volumen que contiene la dosis prescrita, solución intravenosa en que se diluye y volumen (sí procede) y observaciones especiales. Y permite el registro de datos (lote utilizado) y la identificación del farmacéutico o técnico que realiza la preparación y del farmacéutico que la revisa.
6. **Etiqueta:** contiene información básica de identificación del paciente, contenido de la preparación (solución IV, medicamento, dosis), preparación (fecha y hora), condiciones de conservación y caducidad y administración (fecha, vía, duración, etc.).
7. **Registro histórico de pacientes:** fichero de pacientes donde se registra la información, por ejemplo el diagnóstico, superficie corporal, quimioterapia recibida incluyendo fecha y dosis, medicación antiemética, anormalidades e incidencias, etc.

## **FUNCIONAMIENTO DE LA UMIV**

### **Prescripción médica: recepción y validación**

- a. El farmacéutico es responsable de la revisión y validación de la prescripción médica, debiendo comprobarse los aspectos relativos a selección de la solución intravenosa, concentración final del aditivo, compatibilidad, estabilidad, adecuación de la posología y el volumen prescrito a las características del paciente, condiciones de administración y duración del tratamiento, estabilidad, incompatibilidad, además se comprobará la adecuación del protocolo, diagnóstico, situación del paciente (ambulatorio/hospitalizado) y todas aquellas actuaciones encaminadas a prevenir o corregir problemas relacionados con los medicamentos (PRM) que pudieran afectar al paciente.

- b. La disponibilidad de sistemas informáticos que proporcionan el seguimiento del perfil farmacoterapéutico del paciente, el registro de protocolos de quimioterapia aprobados en la Caja Costarricense de Seguro Social, así como los límites de dosis, junto con el acceso a datos analíticos e informáticos del paciente, constituyen instrumentos fundamentales para facilitar la validación de la prescripción, así como para prevenir errores de medicación.
- c. Otros requisitos adicionales son el establecimiento de los requisitos que deben cumplir las prescripciones de citotóxicos, considerándose que deben abarcar como mínimo los siguientes datos:
  - a. Fecha de prescripción.
  - b. Datos de identificación del paciente: nombre, número de historia, localización, servicio responsable.
  - c. Edad, superficie corporal del paciente.
  - d. Datos de identificación del médico: se debe registrar
  - e. Qué médicos son los responsables de cada prescripción y las prescripciones deben venir firmadas.
  - f. Protocolo y número de ciclo: se debe disponer en el Servicio de Farmacia de todos los protocolos utilizados en el hospital.
  - g. Datos de cada medicamento: nombre genérico, dosis en mg o mg/m<sup>2</sup>, volumen de infusión, vía de administración, duración de la infusión y fechas de administración.
  - h. Se debe evitar la utilización de abreviaturas para identificar los medicamentos.

### **Trascripción y programación**

- a. Una vez validada la prescripción médica, se debe registrar, transcribir y programar los tratamientos mediante la ayuda de sistemas informáticos.
- b. La situación óptima es la de aquellos sistemas informáticos en los que las aplicaciones citostáticas están integrados dentro de la aplicación general del Servicio y están conectados con la aplicación de dispensación en dosis unitarias.
- c. Lo más habitual actualmente es la utilización de programas específicos para el registro, programación y dispensación de MIV. En ellos se registra de forma individualizada para cada paciente la mezcla o el protocolo citotóxico prescritos con la programación indicada.
- d. La información generada por estos programas permite la obtención de las etiquetas que identifiquen cada preparación.
- e. La información que debe aparecer en las etiquetas es la siguiente: i. Datos que identifiquen al paciente. ii. Composición de la mezcla intravenosa: tipo y volumen del vehículo (solución intravenosa) y tipo y dosis del aditivo (medicamento). iii. Fecha y hora de administración. iv. Condiciones de administración. v. Condiciones de conservación y caducidad.
- f. En el caso de protocolos de citotóxicos, debe considerarse la secuencia de administración, indicando dicha secuencia en la etiqueta.
- g. Junto con la etiqueta que identifique al producto, se debe elaborar para cada mezcla una hoja con la metódica de elaboración, la cual se utilizará como documento de trabajo para la recogida de los materiales y medicamentos necesarios, así como de documento de trabajo durante la fase de preparación.

- h. En ella se indicarán los cálculos necesarios para cada una de las dosis a preparar, así como los pasos a realizar en la elaboración de cada mezcla.
- i. Una vez finalizada la preparación de cada mezcla, este documento deberá ir firmado por el técnico que realizó la manipulación, así como por el farmacéutico responsable.
- j. Es conveniente disponer de unos protocolos de reconstitución y administración, que incluyan para cada medicamento información referente a nombre genérico, nombre comercial (importante para registrar sospecha de RAM, FT ó FF), presentación, pautas de dosificación, condiciones de reconstitución, datos de estabilidad en solución, incompatibilidades, vía y forma de administración, condiciones de administración y tratamiento de la extravasación.
- k. El registro y programación de la prescripción de citotóxicos, debe incluir no sólo los medicamentos que van a ser administrados por vía parenteral, sino aquellos que pueden ser citotóxicos de administración por vía oral, además de la medicación concomitante no citotóxica (antieméticos, corticoides, antiulcerosos, antidiarreicos...).

### **Elaboración de MIV**

1. Todas las operaciones deben realizarse de acuerdo con técnicas y procedimientos normalizados de trabajo siguiendo las normas de correcta elaboración y de control de calidad.
2. De acuerdo con las características de estas preparaciones los procedimientos normalizados de trabajo deben abarcar los siguientes aspectos: formación del personal, atuendo, condiciones de asepsia, técnicas de manipulación, prevención de errores, existencia de manuales de procedimiento específicos, que abarquen la protección del medicamento, la del manipulador y otro tipo de personal que pueda tener en contacto con el medicamento en alguna de las fases relacionadas con su utilización.

### **PROCEDIMIENTOS DE MANEJO DE CITOSTÁTICOS**

Solamente personal entrenado debe manejar sustancias citotóxicas con el conocimiento de los peligros que esta actividad involucra.

#### **Recepción de medicamentos**

1. La recepción de los medicamentos citostáticos se realizará en el servicio de farmacia siguiendo el mismo procedimiento que para los otros medicamentos.
2. El técnico deberá revisar que las cantidades entregadas coincidan con las cantidades solicitadas en la fórmula. Se deben revisar las fechas de vencimiento y comprobar que ningún medicamento esté en malas condiciones (quebrado, hidratado, etc.)
3. Una vez que se reciben los medicamentos, el técnico deberá firmar de recibido la fórmula correspondiente y conservar la copia correspondiente para ingresar el pedido en la computadora de la unidad.
4. Cuando los citotóxicos lleguen a la unidad, deberán limpiarse con alcohol 70° antes de acomodarse en los lugares designados a cada medicamento.
5. El farmacéutico actualizará el listado para control de fechas de vencimiento cada vez que entre un pedido.
6. El técnico de farmacia procederá a ingresar al sistema de cómputo los medicamentos despachados.

## **Almacenamiento de medicamentos**

1. Las áreas donde se almacenan las drogas citotóxicas deben estar debidamente identificadas y con acceso restringido.
2. Para el almacenamiento se podrá reservar un sector especial para este tipo de fármacos, tanto en los estantes como en la cámara de refrigeración colocando los envases de tal forma que se prevenga su caída o rotura por causas accidentales, sin afectar el resto de los medicamentos.
3. La cámara de refrigeración debe ser exclusiva para el almacenamiento de citostáticos tanto en la Farmacia Central como en la Farmacia de Oncología.
4. Los medicamentos se colocarán en los estantes o tarimas diseñados en la farmacia para tal fin.
5. Los medicamentos con fechas de vencimiento más recientes deben colocarse frente a los demás, según el método PEPS (primero en entrar, primero en salir).
6. Preferiblemente, los envases estarán almacenados de forma que en cualquier momento se pueda identificar su nombre, composición, vía de administración, fecha de caducidad, lote, etc.
7. Se tendrán en cuenta las características de conservación de cada medicamento: termolábiles, fotosensibles, etc.

## **ELABORACIÓN DE MEZCLAS INTRAVENOSAS (IV)**

### **Recepción de prescripciones**

1. Las prescripciones de citostáticos deberán ser entregadas a la farmacia por personal del departamento de enfermería.
2. Las recetas deben realizarse en los formularios oficiales de la Institución por un médico especialista autorizado, según normativa vigente de la Lista Oficial de Medicamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social.
3. Las recetas deben cumplir con los requisitos generales de las recetas de medicamentos: nombre completo del paciente, número de asegurado, sello del servicio, número de tarea, diagnóstico del paciente, medicamentos prescritos con su dosis y vía de administración, firma del médico autorizado.
4. Todas las recetas deben entregarse con el expediente clínico del paciente.
5. Los expedientes de los pacientes de oncología u hematología serán recibidos por el técnico de acopio, el farmacéutico comprobará que la indicación y diagnóstico de la receta coincidan con las notas en el expediente.
6. El farmacéutico anotará la superficie corporal del paciente o en su defecto su peso y talla a fin de poder revisar las dosis correspondientes.
7. Una vez revisado el expediente deberá ser sellado junto a la indicación del día y con la fecha correspondiente. Si se entrega una copia de la receta como comprobante de entrega, ésta también debe ser sellada, fechada y devuelta al servicio.
8. Todas las recetas deberán marcarse con un reloj marcador o en su defecto, se deberá escribir la fecha y la hora en que se recibe en la parte anterior de la receta a fin de controlar el tiempo de espera de los medicamentos.

## Gestión informatizada de la UMI

### La gestión informatizada de la unidad puede aportar importantes ventajas:

1. Cálculo automático de la dosis por metro cuadrado en función del peso y talla, con la consiguiente disminución de posibles errores.
2. Edición automática de las hojas de trabajo y etiquetas, con el consiguiente ahorro de tiempo.
3. Acceso rápido a información sobre quimioterapia previa de un paciente.
4. Conocimiento previo de los tratamientos previstos pendientes de confirmación, con objeto de planificar y distribuir las cargas de trabajo.
5. Obtención rápida y poco costosa de datos de consumos y costos de los diferentes citostáticos, servicios peticionarios, etc.

### Digitación de recetas

1. Todas las recetas de quimioterapias deberán ser digitadas y contabilizadas.
2. Además de las etiquetas de las quimioterapias, se imprimirá una etiqueta distintiva para el azafate, la cual se elaborará igual que las etiquetas de medicamentos.
3. Las recetas de quimioterapias que se aplicarán en varios días, se marcarán en el cupón con las fechas que se deberán entregar las unidosis correspondientes a fin de cargarlas en la contabilidad en dichas fechas. Ejemplo: 5-fluorouracilo 1200 mg por día por 5 días intravenoso (inicia 12 de enero) se coloca en la receta 12 – 13 – 14 – 15 – 16. Se va tachando cuando se digita la unidosis hasta finalizar.

### Acopio de recetas

1. En la parte frontal del azafate colocará la etiqueta que identifica a quién se va a aplicar la quimioterapia así como las otras indicaciones especiales que sean necesarias.
2. Seleccionará los frascos o ampollas de citotóxico y los sueros que se necesiten para preparar las quimioterapias correspondientes, según protocolos autorizados.
3. Todos los frascos se limpiarán con alcohol 70° antes de ingresarlos al área y se les retirará el sello de seguridad.
4. El suero de todas las quimioterapias que son fotosensibles deberá ser protegidas por una bolsa negra. Por ello, el técnico de acopio deberá identificarlos y forrarlos, según protocolo autorizado.

### Elaboración de quimioterapias

1. Los citostáticos serán reconstituidos solamente en la cámara de flujo laminar vertical disponible para tal fin.
2. Esta cámara de flujo laminar vertical se utilizará SOLAMENTE para manejo de medicamentos citostáticos.
3. En el área donde se localiza la cámara de flujo laminar sólo se permitirá el acceso al personal autorizado.
4. No podrán ingresar al área de preparación, personas con sus alhajas.
5. En el sector de elaboración se debe evitar la producción de movimientos bruscos a fin de no producir corrientes de aire que puedan alterar el flujo laminar de la cámara.
6. Todo el personal que participará en la reconstitución de citostáticos deberá vestirse correctamente, según protocolo autorizado.

### **Preparación de la Campana de Flujo Laminar Vertical (CFLV)**

1. La cámara se pondrá en funcionamiento al abrir la farmacia en la mañana y permanecerá funcionando 30 minutos antes de iniciar el trabajo.
2. Es importante también encender el aire acondicionado del área, puesto que la CFLV genera calor y tiende a elevar la temperatura del cuarto.
3. La luz ultravioleta (UV) permanecerá encendida durante los primeros 30 minutos y será apagada luego de este periodo. Ningún medicamento será expuesto a esta luz.
4. Luego de este periodo de funcionamiento, la cámara será limpiada en todas las superficies internas por el técnico de farmacia con cuadros de gasa impregnados con alcohol 70°.
5. Posteriormente, se procede a colocar dentro de la cámara los recipientes con gasa, agua estéril, uno de material de descarte y una piseta con alcohol 70°. Todo contenedor, suero, ampolla o vial que se vayan a introducir a dentro de la cabina deberán ser limpiados con alcohol 70° exceptuando jeringas, agujas y filtros los cuales se introducirán abiertos.
6. Deberá colocarse un campo absorbente con revés plastificado sobre la superficie de la cabina. Este campo deberá ser reemplazado por otro siempre que se produzca un derrame de citotóxico y se desechará al final del trabajo.

### **Preparación del operador**

1. Antes de lavarse las manos, el personal debe colocarse el gorro descartable–opcional, limpiar los lentes de seguridad con alcohol al 70° y ponérselos–opcional- y colocarse la mascarilla descartable.
2. La mascarilla tiene como objetivo evitar la inhalación de aerosoles, sin embargo, con la correcta utilización de la cabina de flujo no debe conllevar la formación de aerosoles.
3. Todo el personal que elabore quimioterapias deberá lavarse las manos y brazos con una solución de clorhexidina o yodopovidona y cepillo antes y después de manipular medicamentos citotóxicos.
4. Debe dársele especial atención a las uñas. Luego de ésto se procede a enjuagar las manos con alcohol 70°.
5. Posteriormente deberán vestirse con bata impermeable estéril o limpia de manga larga con puños elásticos. Esta bata debe tener baja permeabilidad y no debe soltar hilachas. Debe ser cerrada por delante, manga larga y puños ajustados o elásticos. Si la bata se contamina debe removerse inmediatamente y cambiarse.
6. Debe también colocarse guantes de látex –descartables- por encima de los puños de la bata. Si se usa doble guante, el guante inferior debe estar debajo del puño elástico de la bata y el exterior sobre los puños elásticos.
7. Los guantes de látex corrientes deberán cambiarse cada 60 minutos de trabajo o en caso de que se produzca algún derrame sobre ellos o que se rompan o perforen, si son guantes especiales para manejo de sustancias peligrosas, adherirse a la información de la casa fabricante.

8. Los guantes deben ser preferiblemente no empolvados debido a que el polvo puede absorber contaminación y liberar partículas al medio que afectan la asepsia del área y pueden dañar los filtros. Sin embargo, en su defecto, al ponerse los guantes, se debe enjuagar de nuevo las manos con alcohol 70° para remover el polvo exterior.
9. Las gafas deberán tener protectores laterales, sin embargo, sólo se recomiendan cuando no se disponga protección biológica en la CFLV, por lo que su uso es opcional cuando se tenga protección biológica.
10. La vestimenta de protección no debe ser utilizada fuera del área de preparación pues ocasiona contaminación del ambiente y a otras personas.

### **Revisión inicial y final**

1. El farmacéutico deberá revisar que la receta cumpla con los requisitos científico-técnico-legales-administrativos que corresponden. Debe velar para asegurar la dosificación exacta y procurar la esterilidad y la estabilidad físico-química de la quimioterapia.
2. La dosificación del medicamento prescrito debe ser lo más exacta posible con un máximo de desviación de un 5%.
3. Posteriormente, se revisará que la etiqueta haya sido digitada según las indicaciones de la prescripción (nombre del paciente, dosis y dilución a utilizar, medicamento, cargo en contabilidad). Además, revisará que los medicamentos y sueros acopiados sean los indicados.

### **Manipulación de citotóxicos**

1. Antes de iniciar la preparación, en la fase de recogida de medicamentos y materiales, debe comprobarse la integridad de los envases, la caducidad y la presencia de posibles defectos.
2. Una vez seleccionados los productos necesarios, deben retirarse de sus envases exteriores, con el fin de introducir dentro del área de trabajo, la menor cantidad posible fuentes de contaminación.
3. La superficie de las ampollas, viales y cierres de los contenedores deben desinfectarse con una gasa empapada en alcohol de 70° antes de introducirlos en la CFL.
4. El resto de los materiales se situarán en condiciones estériles, retirando previamente el envase exterior (jeringas, agujas, equipos de infusión...)
5. La CFL debe ser limpiada y desinfectada de forma regular con agua y un agente jabonoso antiséptico que sea apropiado para el acero inoxidable y rotarse según protocolo autorizado.
6. Antes de iniciar cualquier manipulación debe además desinfectarse con alcohol de 70°.
7. La colocación de los medicamentos y materiales dentro de la CFL debe ser tal que no interrumpa la circulación del aire entre los filtros HEPA y los mismos.
8. Todas las operaciones deben realizarse al menos a 15-20 cm desde el borde de la mesa de trabajo y a una altura de aproximadamente 20 cm por encima de la superficie. Antes, durante y después de la preparación de MIV se deben realizar chequeos para garantizar la identificación y comprobar las cantidades de los aditivos y soluciones IV empleados.

9. Al final de la preparación el chequeo se debe realizar sobre los envases vacíos comprobando la identidad y el número de unidades utilizadas en cada preparación, así como sobre la MIV preparada, comprobando su integridad, ausencia de partículas (visor de partículas), color apropiado, ausencia de turbidez y volumen de la solución final, así como los datos que identifiquen en la etiqueta.
10. Los citotóxicos poseen potencial carcinogénico, mutagénico y/o teratogénico. Además, el contacto directo con ellos puede producir irritación de la piel, de los ojos o mucosas, o incluso debido a la actividad vesicante de algunos de ellos, ulceración y necrosis de los tejidos.
11. Durante la manipulación deben mantenerse una serie de condiciones para minimizar el riesgo de exposición del personal involucrado. El riesgo de exposición durante la manipulación deriva de la generación de aerosoles, vertidos y contaminaciones.
12. Dadas las características de estos medicamentos deben existir manuales de procedimiento específicos para la preparación y manipulación de los mismos.
13. El personal del Servicio de Farmacia relacionado con la preparación de citotóxicos debe conocer estos manuales y realizar todas las operaciones de acuerdo con las especificaciones en él reflejadas según sus funciones y nivel de responsabilidad.
14. Dicho personal debe ser formado acerca de los riesgos y precauciones en el manejo de estos medicamentos y recibir adiestramiento en las técnicas de manipulación correctas, así como en el uso de material de protección.
15. Por motivos de seguridad debe evitarse que las personas embarazadas o con lactancia materna intervengan en la manipulación de estos medicamentos.
16. El farmacéutico es responsable de mantener una documentación actualizada sobre manipulación correcta, tratamiento de desechos, toxicidad, tratamiento de la exposición aguda, inactivadores químicos, estabilidad y compatibilidad.
17. Dicha información debe abarcar no sólo los citotóxicos comercializados, sino también aquellos que se encuentran en fase de investigación clínica en el hospital.
18. Durante la manipulación deben emplearse las técnicas correctas tanto para el mantenimiento de las condiciones asépticas como para proteger al personal a la exposición de citostáticos:
19. La preparación se llevará a cabo en Cabina de Seguridad Biológica de flujo laminar vertical Clase II tipo B en ambiente controlado. Se recomienda que estas cabinas deben estar funcionando durante las 24 del día, con el fin de prevenir que los aerosoles y vertidos generados durante la preparación y depositados en la bandeja inferior de la CFL puedan recircular cuando se vuelve a encender la CFL y vuelve a recircular el aire.
20. Durante la manipulación se debe mantener una técnica adecuada orientada a mantener la esterilidad del medicamento y a prevenir/minimizar la formación de contaminantes.
21. Todos los medicamentos y materiales a utilizar deben situarse dentro de la CFL (encima del paño absorbente) siguiendo las mismas instrucciones que para las MIV, así como un contenedor especial para recoger los viales, ampollas y material utilizado (jeringas, agujas...).
22. Las jeringas y equipos de infusión deben tener conexiones Luer-Lock debiendo asegurarse de que todas las conexiones son seguras.

23. El contenido en la parte superior y en el cuello de las ampollas debe ser eliminado antes de su apertura. Para ésta se empleará una gasa estéril de modo que los posibles vertidos accidentales durante la maniobra sean retenidos en la gasa, así como para evitar accidentes (cortes, contaminación...).
24. Debe evitarse la presencia de presión positiva o negativa tanto en los viales como en las jeringas.
25. Como protección adicional del manipulador, se recomienda emplear filtros de venteo (0,22 µm) para evitar los aerosoles que se pueden formar durante la manipulación de los viales.
26. En el caso de citotóxicos para administración en perfusión IV se recomienda conectar el equipo de infusión adecuado a la solución IV dentro de la CFL y purgar el equipo con la solución intravenosa antes de añadir el medicamento. Ello permite la dispensación listo para administrar y disminuye el riesgo de contaminación del personal responsable de la administración.
27. Una vez finalizada la preparación, ésta debe ser identificada mediante la etiqueta identificativa y situar el preparado dentro de un envase transparente con posibilidad de sellado, con el fin de reducir el riesgo de contaminación durante su transporte y almacenamiento.
28. Para el transporte se situarán dentro de una bolsa sellada, advirtiendo en el exterior que contiene citostáticos.
29. Los excesos de medicamento deben mantenerse dentro de los viales originales, bien para su utilización posterior si es posible para facilitar el aprovechamiento máximo del medicamento o para ser desechado sin riesgos. En el caso de ampollas el exceso a desechar se debe situar en un vial vacío estéril.
30. Una vez finalizada la preparación todos los materiales contaminados (guantes, bata, jeringas, agujas, viales, ampollas...), así como los excesos de medicamento no aprovechados, deben situarse en contenedores rígidos especiales para material biopeligroso situados dentro de la CFL.
31. Estos contenedores posteriormente se sellarán y se tirarán en contenedores mayores situados fuera de la CFL que serán recogidos por el personal de limpieza para su tratamiento adecuado con el fin de evitar exposiciones y contactos accidentales.
32. En el caso de contacto accidental con la piel, la zona afectada debe lavarse con agua y jabón. Si el contacto es con los ojos, deben lavarse con abundante agua durante al menos 15 minutos y posteriormente acudir al médico para que evalúe la posible afectación.
33. En la cabina no se deben hacer movimientos bruscos pues generan turbulencia y rompen la corriente de flujo. Además, si el frasco necesita agitarse como es el caso de la ciclofosfamida, debe hacerse fuera de la cámara.
34. Los frascos o ampollas, sueros, jeringas, agujas y demás equipo biomédico a utilizar deberá introducirse en la cámara de flujo conforme se vaya preparando cada quimioterapia.
35. Las agujas debe elegirse tomando en cuenta que las de gran calibre (# 16 ó #18) evitan la generación de altas presiones pero tienden a gotear.
36. Se debe evitar poner en contacto la aguja con la superficie de trabajo.

37. Las agujas u otro material punzo-cortante utilizados deberán depositarse en un contenedor especial para tal fin (los cuales son distribuidos por el Comité de Prevención y Control de Infecciones Intrahospitalarias o Proveeduría). Estos contenedores rígidos se cerrarán herméticamente una vez llenos y serán retirados por el personal de limpieza del hospital.
38. Algunos citostáticos liofilizados tienen presión interna negativa (Ej. epirrubicina, idarrubicina), otros tienen presión interna positiva (Ej. ciclofosfamida, ifosfamida) y otros tienen presión interna cero (Ej. mitomicina, cisplatino). Esto debe tomarse en cuenta a la hora de reconstituir dichos fármacos, sin embargo, ningún vial de citostático deberá tener presión interna positiva una vez reconstituido a fin de evitar a la hora de extraer el citotóxico la producción de aerosoles o derrames.
39. La reconstitución de los viales y ampollas y su dilución se deberá realizar con los volúmenes adecuados siguiendo las instrucciones del fabricante y la literatura reconocida. Para ello, se dispone de un cuadro resumen con las principales características de estabilidad y presentaciones disponibles de citotóxicos.
40. Los sobrantes del citostático reconstituido deberán utilizarse en quimioterapias de otros pacientes a fin de economizar recursos; sin embargo, los citostáticos de diferentes laboratorios fabricantes no deberán mezclarse pues pueden presentar diferentes excipientes que alteren su estabilidad.
41. Los sobrantes de citostáticos que ya ha sido reconstituido o punzado y que su estabilidad lo permite serán almacenados en la refrigeradora para ser utilizados de primero el día siguiente. Todos los frascos con estos sobrantes se marcarán con la fecha del día y la hora que se reconstituyó para facilitar su reconocimiento y determinar cuando se deben inactivar en caso de no utilizarse.
42. La cabina se limpiará media hora después de terminados todos los tratamientos.

### **Manejo de viales y ampollas de citotóxicos**

1. Los viales no deben ser perforados ni las ampollas deben abrirse fuera de la CFLV.
2. Todo aire que se extrae de un vial debe ser eliminado en una gasa o torunda humedecida con alcohol de 70°.
3. Al diluir y extraer el contenido de los viales se recomienda que se mantenga siempre en posición vertical para no romper el flujo de aire alrededor.

### **Empaque de medicamentos reconstituidos**

1. La reconstitución de citostáticos puede realizarse en jeringas, frascos de vidrio o plástico pre-llenados con soluciones estériles.
2. En caso de las jeringas, la etiqueta deberá colocarse sobre ésta, de forma que la etiqueta no cubra la escala de graduación de la misma.
3. Cuando se trate de envases de plástico (PVC o EVA) o frascos de vidrio la etiqueta se colocará dejando descubierto el nombre del disolvente original (dextrosa, suero fisiológico, suero mixto) para poder comprobar en cualquier momento que es el adecuado. En caso de frascos de vidrio, la etiqueta se colocará invertida de forma tal que facilite su lectura durante la administración del medicamento.
4. En el caso de las quimioterapias fotosensibles, la etiqueta se colocará sobre la bolsa negra protectora.

## Dispensación de las quimioterapias

La dispensación de medicamentos citotóxicos ha de cumplir los requisitos mínimos establecidos por la Institución para un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias, adaptados a las características propias de las mezclas intravenosas:

1. Envasado unitario e individualizado, garantizando la correcta identificación del paciente y de la composición de la mezcla.
2. Acondicionamiento adecuado de manera que la mezcla preparada se dispense lista para su uso. La dispensación cubrirá un periodo máximo de 24 horas.
3. Se registrará la medicación dispensada para cada paciente. Debe haber un procedimiento normalizado de trabajo para la dispensación de medicamentos citostáticos de administración parenteral. Dicho procedimiento debe establecer como mínimo los siguientes pasos:
  - a. **Validación de la dispensación:** se debe contrastar frente a los listados de preparación, la correcta identificación de todas las MIV preparadas y la concordancia con la prescripción médica. Se debe verificar el correcto acondicionado exterior de la preparación de acuerdo la normativa internacional.
  - b. **Circuito específico de distribución:** con el fin de evitar accidentes o almacenamientos en condiciones inadecuadas, los citotóxicos son dispensados de forma separada al resto de los medicamentos. En este caso la dispensación a la unidad correspondiente se realiza poco antes de la hora de administración, debiendo seguirse los mismos controles. Es aconsejable que el transporte lo realice personal de las unidades donde se van a administrar, debidamente instruido, con el fin de observar el cumplimiento de las precauciones idóneas durante el mismo.
  - c. **Confirmación de la recepción:** la dispensación se realizará, acompañando cada MIV de una etiqueta que identifique y donde consten los datos de identificación del paciente y de la MIV, de forma que la enfermera de la unidad que recibe el tratamiento, compruebe que éstos son correctos.
4. La dispensación y distribución de los medicamentos citostáticos preparados estará a cargo de los farmacéuticos.
5. Las quimioterapias se entregarán a personal de enfermería quien se encargará de efectuar una revisión de la quimioterapia, su conservación, manipulación, administración y devolución a la Farmacia de residuos o sobrantes de quimioterapias cuando sea pertinente.
6. Las quimioterapias son medicamentos de **USO INTRA HOSPITALARIO**, por ello, la entrega de quimioterapias a pacientes se efectuará solamente si existe una autorización por escrito del Departamento de Farmacoterapia de la Institución dirigida a la Dirección del Servicio de Farmacia, según normas de la Lista Oficial de Medicamentos.
7. Las quimioterapias parenterales no intravenosas de citarabina y L-asparginasa de pacientes de lugares alejados podrán ser enviadas a las clínicas u hospitales regionales que correspondan para que en dicho lugar se le aplique la quimioterapia, previa coordinación con la unidad que la va a administrar.

8. Para ello, se enviarán los frascos necesarios debidamente identificados y en condiciones de traslado adecuados y, además, se adjuntará la fórmula de solicitud de aplicación de quimioterapia para el paciente en particular.
9. No es permitido despachar ninguna quimioterapia directamente a los pacientes o sus familiares.

### **Transporte de quimioterapias**

1. Las quimioterapias de pacientes correspondientes al Servicio de Oncología o de Hematología serán trasladadas por el asistente de pacientes designado para tal fin.
2. Las quimioterapias de otros servicios o las correspondientes a interconsultas de hematología u oncología, reumatología que serán administradas en otros servicios de hospitalización serán entregadas al asistente de pacientes del servicio en cuestión, contra firma de recibido en el dorso de la receta.

### **Administración de las quimioterapias**

El personal que lleva a cabo la administración deberá estar instruido en el manejo de citostáticos y sus efectos tóxicos. Deben adoptarse las siguientes medidas:

1. Solicitar la colaboración del paciente para que refiera cualquier síntoma de extravasación (dolor, escozor, sensación de quemazón) y vigilar continuamente la aparición de signos sospechosos (falta de retorno venoso, hinchazón, etc.)
2. Seleccionar cuidadosamente el lugar de venopunción considerando el calibre de la vena. Evitar en lo posible miembros con retorno venoso y/o linfático disminuido, venas en malas condiciones, nervios o tendones y localizaciones distales de venopunciones recientes. Considerar el orden de preferencia establecido en la Institución (por ejemplo: antebrazo > muñeca > dorso de la mano > fosa antecubital).
3. Elegir cuidadosamente el dispositivo de infusión. Palomitas de calibre 21 ó 23 G para administraciones tipo bolo o perfusiones cortas. Catéteres cortos para infusiones de duración intermedia. Catéteres centrales para infusiones de fármacos vesicantes.
4. Sujetar firmemente el catéter o palomita dejando visible el punto de entrada.
5. Probar la integridad de la vena administrando 5-10 mL de suero fisiológico y comprobando periódicamente el retorno de sangre. La administración tipo bolo es preferida frente a la perfusión corta en mini bolsas excepto en citostáticos de baja solubilidad (etopósido, VM26), y en los que una administración rápida provoca efectos indeseables (ciclofosfamida) o dolor por irritación (carmustina, dacarbazina). La administración tipo bolo debe realizarse siempre a través del punto en “Y” (o llave de tres vías) de un equipo de perfusión por el que gotea suero fisiológico o glucosado.
6. Si se administran varios citostáticos, lavar la vena con 5 mL de suero fisiológico entre cada uno de ellos y al final de la administración extraer la aguja. El orden de administración será:
  - a. Vesicantes (sí hay varios, el de menor volumen)
  - b. Irritantes
  - c. No vesicantes ni irritantes.

7. La administración de medicamentos citostáticos está a cargo del servicio de enfermería a excepción de los citostáticos de uso INTRATECAL, que serán aplicados por médicos asistentes con experiencia.
8. La enfermera jefe del servicio deberá corroborar, antes de administrar las quimioterapias que la etiqueta corresponda al paciente y que los medicamentos preparados correspondan a la indicación y protocolos establecidos en cuanto al medicamento, dosis, volumen de solución y vía de administración.
9. Durante la administración de las quimioterapias se utilizará bata y guantes análogos a los de la preparación.
10. Las quimioterapias fotosensibles deberán mantenerse con la bolsa negra protectora durante la administración del citostático.
11. No se debe adicionar ningún otro medicamento al suero que contenga el citostático.

### **Excretas de los pacientes**

La mayoría de los medicamentos son excretados principalmente en orina y heces. Los métodos de eliminación buscan reducir la posible exposición de estos agentes para farmacéuticos, médicos, enfermeras, personal de aseo, debido a que son fármacos potencialmente tóxicos (mutagénicos y carcinogénicos) y supondría un peligro la contaminación del medio ambiente.

Las formas posibles de eliminación de los residuos se ilustran a través de:

1. La forma más accesible de eliminación para las farmacias de hospital son el enterramiento y el desag→e, sin embargo, el vertido por el desag→e contamina el agua, el enterramiento simple es peligroso por su posterior liberación.
2. Al elegir un método de eliminación se debe tomar en cuenta el tipo de material contaminado. Los sólidos combustibles, como papel, guantes, ropa, etc., deben ser depositados en contenedores especiales con doble bolsa de material plástico, suficientemente consistente, etiquetados de forma que se advierta su contenido y después incinerados. Los no combustibles como el vidrio deben descontaminarse primero con sustancias neutralizantes. Los líquidos deben incinerarse considerando su grado de inflamabilidad, los vapores deben captarse en filtros de alta eficiencia (HEPA), los cuáles posteriormente deben retirarse e incinerarse protegidos.
3. Los residuos citostáticos no deben ser eliminados a través de los sumideros, ni enviados a la atmósfera. Los contenedores de residuos citostáticos, deberán ser tratados de forma independiente de los demás residuos del hospital. Todavía no se dispone del mejor método para su eliminación. Los desechos del material empleado en la preparación y administración que habitualmente, contienen menos del 3% en peso de citostático pueden ser eliminados por incineración a 1.000°C.
4. Las excretas del paciente: vómitos, orina, heces, etc., pueden contener restos de citostáticos, por lo que deben manejarse con precaución empleando las medidas de protección, como guantes, bata, mascarilla. Siempre que sea posible se neutralizarán con agentes químicos y se eliminarán con gran cantidad de agua.

## Material empleado en la preparación y administración de citotóxicos

1. Todo el material que se utilice al preparar quimioterapias deberá ser colocado en los basureros indicados para ello.
2. Durante la preparación de quimioterapias y antes de realizar la contabilidad manual, se colocarán todos los viales y ampollas de citostáticos **vacíos** en un contenedor dentro de la CFLV. Cuando éste se llene, cuando se termine el trabajo o cuando el operador lo considere conveniente se debe realizar la contabilidad manual y eliminarse en el basurero correspondiente.
3. **La unidad contará con cinco tipos diferentes de basureros:** uno en el área de acopio y cuatro para el área de preparación de quimioterapias. Los basureros del área de preparación deberán colocarse junto a la CFLV a los lados del manipulador para facilitar la separación de los materiales de descarte, según normas del Subcomité de Desechos Sólidos Hospitalarios.
4. Los basureros del área de preparación deben cumplir las siguientes características:
  - Basurero #1:** bolsa negra donde se colocan todos los materiales que no han estado en contacto con citotóxico. Ej. Empaques de jeringas y agujas, de guantes, servilletas, bolsas plásticas, etc.
  - Basurero #2:** bolsa roja donde se colocan todas las jeringas -sin agujas- que se utilizaron para preparar las quimioterapias.
  - Basurero #3:** caja de cartón con bolsa roja que contendrá todos los frascos de vidrio de citotóxicos que se utilizaron y que se descartaron luego de la contabilidad manual.
  - Basurero #4:** bolsa roja donde se colocan los demás materiales que han podido ser contaminados con citostático excepto frascos de vidrio y jeringas tales como: guantes, batas, mascarilla, superficie absorbente utilizada etc.
5. Las agujas y ampollas que se puedan quebrar deben ser puestos en un contenedor de plástico especial. Este contenedor especial se localiza también junto a la cámara de flujo laminar. Una vez que el contenedor tenga lleno las tres cuartas partes, deberá sellarse y ser removido por el personal de aseo del Hospital
6. En ninguno de los basureros se debe eliminar sobrantes de agua destilada o sueros sin citotóxico. Todos los líquidos no contaminados deberán ser eliminados en la pileta y los contaminados neutralizarse previamente.
7. Los basureros deben retirarse dos veces al día (al medio día y en la tarde) Si el personal de aseo no está disponible al finalizar la jornada, las bolsas con material biopeligroso deberán cerrarse cuidadosamente antes de cerrar la unidad.
8. Las bolsas de basura deberán ser selladas y etiquetadas indicando claramente que contiene material biopeligroso y eliminarse según el procedimiento establecido en nuestro hospital.
9. El personal de aseo debe ser instruido en la importancia de manipular estos desechos con cuidado, por ello, debe colocarse guantes quirúrgicos a la hora de remover contenedores de citotóxicos y bolsas con material biopeligroso.

## Neutralización de citostáticos

1. La inactivación físico-química de citostáticos será el método utilizado en la Institución para neutralizar los citostáticos no utilizados.
2. Este proceso estará a cargo del farmacéutico encargado de la Farmacia de Quimioterapia pues para realizarlo se necesitan conocimiento de manejo de reactivos químicos peligrosos (ácidos y álcalis fuertes, agentes oxidantes, etc.) y técnicas especiales de laboratorio. Solamente el personal farmacéutico está autorizado para realizar este procedimiento en la unidad.
3. Esta unidad también debe inactivar los citotóxicos orales que deban eliminarse.
4. Para la neutralización de cada fármaco existe un reactivo específico recomendado el cual deberá agregarse en exceso.
5. Una vez que el citotóxico ha sido neutralizado puede ser eliminado por el desagüe de la pileta de la unidad con grandes cantidades de agua.
6. Esta forma de eliminación es la mejor en hospitales que no cuentan con incinerador, sin embargo, este procedimiento no está totalmente aceptado. De cualquier modo, debe procederse siempre de manera que se garantice el máximo de seguridad para el operador y el ambiente.

## MÉTODOS DE NEUTRALIZACIÓN DE QUIMIOTERAPIAS

MEDICAMENTO	MÉTODO NEUTRALIZANTE SUGERIDO
Actinomicina D	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retorno y caducidad: añadir NaOH 1 N y eliminar por la cañería.</li> <li>• Derrames: Diluir pequeñas cantidades con grandes cantidades de Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 5% en agua, mantener en contacto con el derrame por lo menos durante 15 minutos y luego verter por la cañería con abundante agua.</li> </ul>
L-asparginasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se reporta.</li> </ul>
Bleomicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pequeñas cantidades pueden eliminarse por la cañería con grandes cantidades de agua.</li> <li>• Diluir aproximadamente en solución al 1%. Agregar 1 g de NaOH. Luego de 5 horas neutralizar con HCl.</li> </ul>
Carmustina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derrames: Añadir Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10% en agua y luego eliminarse por la cañería con abundante agua.</li> <li>• Retorno y caducidad: KOH 0.2 N en metanol por una hora a temperatura ambiente, luego eliminar por la cañería con grandes cantidades de agua.</li> </ul>
Cisplatino	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retorno y caducidad: Añadir HCl diluido en presencia de aluminio (Ej. El anillo de cierre del vial) o NaHSO<sub>3</sub> 1M</li> </ul>
Carboplatino	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derrames: Añadir Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 10% en agua y luego eliminarse por la cañería con abundante agua.</li> </ul>
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Derrame, retorno y caducidad: añadir NaOH 1 N y luego eliminar por la cañería con abundante agua.</li> <li>• Retorno y caducidad: KOH 0.2 N en metanol por una hora a temperatura ambiente, luego eliminar por la cañería con grandes cantidades de agua.</li> </ul>

## **Derrames de citostáticos**

### **Dentro de la cámara**

1. Los derrames y salpicaduras accidentales de citotóxicos dentro del área de preparación deben ser limpiados inmediatamente con cuadros de gasa humedecidos con alcohol de 70°.
2. Si el campo absorbente es contaminado debe cambiarse inmediatamente.
3. Cuando ha ocurrido un aerosol que contamine las paredes de la cámara, éstas deben limpiarse minuciosamente con cuadros de gasa y éstos deben descartarse posteriormente.
4. Si el filtro HEPA es contaminado, la unidad debe ser clausurada temporalmente y no usarse hasta que el filtro sea cambiado y eliminado adecuadamente.

### **Fuera de la cámara**

1. Toda persona que deba limpiar derrames de citostáticos deberá utilizar un equipo de protección personal.
2. Este equipo de protección incluye: bata de baja permeabilidad, gafas de seguridad, guantes y mascarilla.
3. Los derrames pequeños deben ser limpiados inmediatamente. Cuando ocurre un derrame grande, el área debe ser aislada y debe limitarse la zona del derrame con material absorbente.
4. Los líquidos deben ser limpiados con gasa absorbente y los sólidos –polvos liofilizados- con gasa absorbente o toallas humedecidos con agua o alcohol 70°.
5. El área del derrame deberá ser limpiada tres veces con una solución detergente seguido de agua limpia.
6. Cualquier fragmento de vidrio debe recogerse con una pala, nunca con las manos y puesto en el contenedor para objetos cortantes o filosos.
7. Cualquier artículo reutilizable (batas, pala, gafas, etc.) debe ser lavado con detergente y enjuagados con agua o alcohol 70°.
8. La inactivación química debe ser evitada y se utilizará limpieza con agua y detergente tres veces.
9. Todos los materiales de limpieza deben colocarse en la bolsa para desecho de material contaminado.

### **Sobrantes o residuos de citostáticos**

Los sobrantes de quimioterapias se producen cuando un citostático que ha sido reconstituido o punzado no puede utilizarse en la preparación de una quimioterapia debido a su estabilidad.

1. Todos los sobrantes de medicamentos citotóxicos deben ser neutralizados. Una vez neutralizados deben extraerse de los frascos y eliminarse por la cañería.
2. Solamente se deben descartar los frascos de citotóxicos cuando estén completamente vacíos.

### **Quimioterapias suspendidas o devueltas**

1. Cuando ocurra una suspensión, el personal de enfermería enviará devuelta a la farmacia estas preparaciones donde se tratará que sean reutilizadas en otros pacientes.
2. Si la quimioterapia va a ser reutilizada, deberá eliminarse la etiqueta correspondiente al paciente anterior y colocarse la que corresponde al paciente nuevo.
3. Si la quimioterapia no se ajusta al protocolo de ningún paciente del día, ésta podrá almacenarse por los días que su estabilidad físico-química y microbiológica lo permita, siguiendo los controles de almacenamiento que correspondan. Si la quimioterapia no se puede reutilizar debido a que está rota, a que ya pasó su período de estabilidad, etc. deberá ser neutralizada antes de descartarse.

### **Fármacos vencidos**

1. Los medicamentos citostáticos, al igual que cualquier medicamento, no deben ser utilizados luego de su fecha de vencimiento.
2. La fecha de vencimiento del producto sin reconstituir ni diluir es establecida por el laboratorio fabricante. Si la fecha de vencimiento no es un día determinado sino un mes, se tomará como fecha de vencimiento el último día de dicho mes, según lo acordado internacionalmente.
3. Si existen medicamentos vencidos deberá dirigirse una carta a la Dirección del Servicio de Farmacia con la lista de los medicamentos, cantidades y costo, ya que deben ser descargados de la contabilidad. Con la autorización de la Dirección del Servicio de Farmacia, se procede a neutralizarlos y desecharlos y a través de una receta confeccionada por el encargado de la unidad con visto bueno de la Jefatura, se procede a sacarlos del inventario contable.

### **Tratamiento especial de los antineoplásicos**

1. Los tambores para antineoplásicos deberán llenarse al 50% de su capacidad con los fármacos y luego llenarse con una mezcla bien agitada de cal, cemento y agua en las proporciones de 15:15:5 (en peso).
2. Posiblemente se necesite más agua para lograr una masa líquida de consistencia satisfactoria.
3. A continuación, deberán sellarse los tambores con una soldadura de costura continua o por puntos y dejarse reposar de 7 a 28 días.
4. De esta se formará un bloque firme, inmóvil y sólido en el cual los desechos quedan aislados en forma relativamente segura.

**Por último, los tambores se colocan en la terraza de trabajo de un vertedero revestido con una capa impermeable de arcilla o membrana.**

### **Desecho de medicamentos citotóxicos**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1999), los antineoplásicos deberán separarse de otros fármacos y guardarse en recipientes de paredes rígidas claramente marcados.

## **Métodos de desecho**

Los métodos de eliminación que deben ser utilizados son:

### **1. Devolución al donante o fabricante**

- a. Cuando sea práctico o posible debe considerarse el devolver los medicamentos vencidos o inutilizables al laboratorio fabricante para que dispongan de ellos en condiciones de seguridad.

### **2. Incineración**

- a. El método de eliminación para fármacos vencidos, sobrantes y material contaminado más recomendado actualmente es la destrucción en un incinerador de dos cámaras de alta temperatura (por lo menos 1200 °C en la cámara secundaria) con equipo de limpieza de gases.
- b. Es muy importante que tenga una cámara secundaria para destruir los desechos citotóxicos, porque las soluciones antineoplásicas podrían convertirse en un aerosol después de la combustión inicial en la cámara primaria.
- c. Si no existiese una cámara secundaria que opera a una temperatura más alta, podría escapar material antineoplásico degradado de la chimenea. La cámara secundaria de combustión asegura la incineración total de las sustancias antineoplásicas.

### **3. Encapsulación de antineoplásicos: tratamiento especial**

- a. Se utilizan unos tambores para antineoplásicos, los cuales deben llenarse al 50% de su capacidad con los fármacos y luego llenarse con una mezcla bien agitada de cal, cemento y agua en las proporciones de 15:15:5 en peso.
- b. A continuación, deberán sellarse los tambores con una soldadura de costura continua o por puntos y dejarse reposar de 7 a 28 días.
- c. De esta se formará un bloque firme, inmóvil y sólido en el cual los desechos quedan aislados en forma relativamente segura.
- d. Por último, estos tambores se colocan en la terraza de trabajo de un vertedero revestido con una capa impermeable de arcilla o membrana.

### **4. Descomposición química**

- a. Si no se dispone de un incinerador apropiado, podría recurrirse a la descomposición química de conformidad con las recomendaciones del fabricante, y posteriormente descargar en un vertedero. Sin embargo, actualmente la neutralización no se recomienda porque:
  - b. Debe existir un área acondicionada para realizar este procedimiento –capilla de gases.
  - c. Se debe contar con personal experimentado o entrenado para ello.
  - d. Deben existir protocolos establecidos y probados de neutralización, ya que el proceso puede ser difícil, la inactivación no siempre es completa o se pueden generar otros productos más tóxicos o exceso de reactivos químicos peligrosos.
  - e. La inactivación química es un proceso lento y tedioso
  - f. Deberá disponerse siempre de los productos químicos que se usan en el tratamiento y un lugar adecuado para almacenarlos.

## Eliminación de medicamentos antineoplásicos

- a. Nunca deberán arrojarse medicamentos ni desechos antineoplásicos en un vertedero sin encapsular o inertizar.
- b. El personal que manipula estos medicamentos deberá evitar aplastar las cajas o extraer el producto de sus envases.
- c. Sólo podrán descargarse en el sistema de alcantarillado después de una descomposición química. No deberán descargarse sin tratar en los drenes de agua superficial ni en corrientes de agua naturales.

TABLA II	
Métodos sugeridos	Devolver al proveedor Incineración a alta temperatura Encapsulación de desechos
No deben utilizarse los siguientes métodos de tratamiento/eliminación para antineoplásicos	Incineración a temperatura baja y media Desecho al alcantarillado y vías de agua Descarga directa al vertedero

### **No deben utilizarse los siguientes métodos de desecho para antineoplásicos:**

- a. ? Incineración a temperatura baja y media;
- b. ? Desecho al alcantarillado y vías de agua;
- c. ? Descarga directa al vertedero.

## PROGRAMAS DE FORMACIÓN Y ENTRENAMIENTO

Todo el personal involucrado en cualquier aspecto del manejo de citotóxicos debe recibir orientación en lo que respecta a estas drogas incluyendo riesgos conocidos, técnicas relevantes y procedimientos de manejo, equipo y materiales de protección adecuados y procedimientos en caso de derrames o accidentes. El conocimiento y competencia del personal debe evaluarse luego de la primera sesión de entrenamiento y luego al menos una vez al año.

### **Personal farmacéutico**

1. Los farmacéuticos que rotarán por esta unidad deberán ser entrenados previamente en aspectos generales administrativos y clínicos que le competen. Para ello, la Dirección del Servicio de Farmacia coordinará con el farmacéutico encargado de la Farmacia de Quimioterapia para el entrenamiento que corresponda.
2. Los farmacéuticos de otros centros que roten por esta unidad, cumplirán los requisitos del CENDEISSS de la pasantía respectiva.

### **Internos Universitarios de Farmacia**

1. Solamente se recibirán internos de Farmacia autorizados por la Dirección Médica del Hospital y por la Dirección del Servicio de Farmacia, previo cumplimiento de la normativa de Campos Clínicos autorizados por el CENDEISSS.

### **Estudiantes Universitarios de Farmacia**

1. Los estudiantes de farmacia que se reciben en la unidad son aquellos que llevan una práctica de Farmacia de Clínica Hospitalaria en el Hospital respectivo (previa autorización por campos clínicos).
2. Los estudiantes de otros centros de salud (Hospitales o clínicas) que roten por la Farmacia de Quimioterapia deberán contar con el aval correspondiente del CENDEISSS y la autorización de la Dirección del Servicio de Farmacia de cada Hospital y con el farmacéutico encargado de la unidad.
3. Los profesionales farmacéuticos nacionales de otros centros de salud (Hospitales o clínicas) o extranjeros que roten por la Farmacia de Quimioterapia deberán contar con el aval correspondiente del CENDEISSS y la autorización de la Dirección del Servicio de Farmacia de cada Hospital y con el farmacéutico encargado de la unidad.
4. Las visitas de estudiantes deberán coordinarse con los encargados de la materia correspondiente en la universidad y la Dirección del Servicio de Farmacia, se deberá facilitar al farmacéutico de la unidad los puntos que se pretenden cubrir con la visita. No obstante, la participación de la farmacia de oncología consistirá en charlas demostrativas del funcionamiento de la unidad de reconstitución de citotóxicos, atención al paciente y/o familia, programas de capacitación continua, entre otros.

### **Técnicos o auxiliares de farmacia**

1. Los técnicos de farmacia que vayan a trabajar en la unidad deberán recibir un entrenamiento mínimo que los capacite a trabajar con seguridad y fluidez, incluyendo cómputo (manejo del SAF o del SIFA).
2. El adiestramiento de los técnicos deberá realizarse bajo la supervisión del farmacéutico y se coordinará con la Dirección del Servicio de Farmacia para que sean entrenados previamente.

### **Asistentes de pacientes**

1. Es conveniente que todos los asistentes de pacientes que deban trasladar quimioterapias, reciban información acerca de la peligrosidad de las preparaciones que trasladan y las normas básicas de seguridad para trasladarlos.

### **Auxiliares de aseo**

1. El personal de aseo de la unidad deberá recibir una charla corta acerca de la manipulación correcta de los desechos de medicamentos citostáticos.
2. Esta charla deberá ser impartida por el farmacéutico encargado de la unidad y cubrirá principalmente las normas básicas de seguridad en el manejo de citostáticos e información general relacionada con derrames de citotóxicos. Además, de instruir de la forma como debe limpiarse el área de preparación.
3. Esta charla deberá impartirse cada vez que haya cambio del encargado de aseo de la farmacia y al menos dos veces al año, para refrescar conocimientos y detectar desviaciones.

### **Charlas al personal de salud**

1. Las charlas serán impartidas por el farmacéutico encargado de la unidad o su delegado (internos de farmacia, pasantes u otros) tomando en cuenta la disponibilidad de tiempo tanto de la farmacia como del servicio a quien va dirigida la información.

---

## SALUD OCUPACIONAL

El servicio de farmacia debe velar por la seguridad de todo el personal que labora en esta unidad.

### **Prevención:**

En el plan de prevención se recomienda incluir los siguientes aspectos:

1. Procedimientos estandarizados con relación a manipulación segura de citotóxicos
2. Información y entrenamientos constantes
3. Disponibilidad y funcionamiento adecuado de sistemas de ventilación y equipo de protección.
4. Establecimiento de un área designada únicamente a la preparación de drogas citotóxicas.
5. Uso de dispositivos de contención como cámaras o campanas con seguridad biológica
6. Procedimientos para la remoción segura de derrames y desechos contaminados
7. Procedimientos seguros y efectivos de descontaminación.
8. Exámenes médicos para control del personal potencialmente expuesto.
9. Los trabajadores que se han expuestos a las drogas citotóxicas deben ser controlados mediante un programa de vigilancia médica que intente prevenir el daño o lesión ocupacional y el desarrollo de enfermedad.
10. Las evaluaciones médicas deben llevarse a cabo al inicio, periódicamente cada 6 meses, luego de exposiciones agudas y al terminar el empleo o transferirse a otro sitio de trabajo.
11. La ocurrencia de signos o síntomas relacionados con la exposición en el personal debe llevar a la reevaluación de las medidas de prevención y seguridad.
12. Todo el personal que trabaja tiempo completo en la farmacia tendrá derecho a disfrutar de vacaciones profilácticas según las normas de salud ocupacional de la Institución, sea un día por cada mes efectivamente laborado, hasta un máximo de 15 días para quien laboró todo el año completo sin interrupciones.

### **Accidentes**

#### **Contaminación del personal**

1. Siempre que exista contacto directo con un citostático, se deberá consultar con el médico especialista.
2. En caso de contacto directo de un citostático con la piel se lavará el área afectada con abundante agua durante 15 minutos y luego con agua y jabón. No debe cepillarse la zona pues pueden generarse abrasiones que aumenten el daño.
3. Si las zonas de contacto son mucosas sólo debe utilizarse agua.
4. Si hubo contacto con los ojos debe utilizarse grandes cantidades de agua o suero fisiológico por 15 minutos o más y consultar con un oftalmólogo, en instilaciones finas, para no dañar el ojo.
5. Si se produce una inoculación accidental, debe tratarse como si fuera una extravasación.
6. Si el derrame contamina la ropa protectora, ésta se cambiará inmediatamente.
7. Toda exposición a citostáticos debe documentarse en el expediente médico del funcionario o paciente/familiar.

## Contaminación del área de trabajo

1. Cuando se rompa un envase, se derrama el contenido de los mismos o se rompa una unidad de quimioterapia, se deberá hacer lo siguiente:

- a. Colocarse guantes dobles para recoger con una gasa los residuos de vidrios
- b. Si el citostático está en polvo, cubrir con gasas húmedas y posteriormente agregar solución neutralizante.
- c. Si el citostático está disuelto, se debe colocar la solución neutralizante correspondiente a este medicamento.
- d. Los restos de vidrio y gasas se deben colocar en una caja de cartón o una bolsa triple de plástico y eliminarlos en el basurero correspondiente (basura biopeligrosa, bolsas rojas).
- e. Una vez recogidos los vidrios y gasas, se debe lavar la superficie contaminada con abundante agua y secarla con gasas, las cuales deben ser eliminadas en las bolsas rojas de basura biopeligrosa.
- f. Posteriormente, se debe lavar bien el área con agua y una solución jabonosa.

## EXPOSICIÓN LABORAL A COMPUESTOS CITOSTÁTICOS

### Efectos de la exposición profesional

A partir de las informaciones obtenidas de la aplicación de dosis terapéuticas o de estudios basados en animales, es difícil establecer los posibles efectos adversos para la salud que pueda causar la exposición profesional a bajos niveles de concentración de compuestos citostáticos.

Por otro lado, y a partir de la información disponible hasta el momento, no pueden predecirse con exactitud los posibles efectos de exposiciones crónicas a concentraciones pequeñas de estos compuestos. Algunos autores han demostrado actividad mutagénica en orina de personas encargadas de la manipulación de preparados, aumento significativo en el intercambio de material entre cromátidas de linfocitos de enfermeras que manejan citostáticos y más anomalías cromosómicas en grupos de expuestos frente a controles no expuestos. Sin embargo, existen opiniones discrepantes al respecto y algunos de estos estudios no han podido ser corroborados por otros autores.

Desde el punto de vista estrictamente científico debe reconocerse que la relevancia de la exposición a bajos niveles es desconocida; los efectos pueden ser subclínicos y no ser evidentes durante años (o generaciones) de exposición continuada. Sin embargo, incluso en ausencia de datos epidemiológicos, la toxicidad de los agentes citostáticos hace que deban ser tomadas precauciones para minimizar la exposición a los mismos.

### Vías de entrada y contacto

- a. Las rutas habituales de exposición son la inhalación de aerosoles y la absorción cutánea.
- b. Los aerosoles se pueden generar durante la preparación, al retirar la aguja de un vial, en la apertura de una ampolla, al llevar a cabo la expulsión de aire de una jeringa o al inutilizar agujas usadas.
- c. La absorción cutánea puede ocurrir durante la preparación y administración del medicamento, manipulación de residuos o contacto con excrementos de pacientes sometidos a quimioterapia y también en caso de accidentes: punciones, salpicaduras, vertidos, etc.

## Medidas de protección

- a. El riesgo potencial para la salud del personal sanitario que está en contacto con compuestos citostáticos puede ser controlado eficazmente mediante una combinación de acciones y controles característicos de higiene industrial, técnicas y prendas de protección personal y prácticas de trabajo apropiadas.
- b. La baja carga del trabajo quimioterápico también suele permitir la utilización de mascarillas y procedimientos de trabajo que garantizan la asepsia, por lo que en ciertos casos se puede prescindir de las vitrinas de clase II.
- c. Si se emplean campanas convencionales de flujo laminar horizontal para preparación de sustancias citostáticas, debe asegurarse que el método de trabajo empleado y el adecuado funcionamiento de la campana reduzcan al mínimo posible la exposición.
- d. En todos los casos debe procederse a una adecuada formación de los trabajadores para que, aparte de conocer el riesgo, estén totalmente motivados para minimizarlo con métodos de trabajo adecuados.
- e. La carga de trabajo no es, muchas veces, un buen indicador de la exposición, ya que ésta suele tener más que ver con la técnica personal de trabajo que con el número de preparaciones por día que se realicen.

## PROCEDIMIENTOS DE ACTUACIÓN

### RECOMENDACIONES PARA LA MANIPULACIÓN DE AGENTES CITOTÓXICOS DE LA COMISIÓN NACIONAL PARA EL ESTUDIO DE LA EXPOSICIÓN A CITOTÓXICOS (EUA)

#### Protección ambiental

- a. Todas las mezclas de agentes citotóxicos deben realizarse en una cabina de seguridad biológica clase II. Las del tipo A son el mínimo requerido, prefiriéndose las que disponen de extracción.
- b. Deben utilizarse precauciones especiales y técnicas específicas si se emplean cabinas de flujo laminar vertical (descendente).
- c. Las cabinas de seguridad biológica deben certificarse anualmente por personal cualificado o cada vez que la cabina es desplazada físicamente.
- d. La cabina de seguridad biológica debe trabajar con el ventilador en marcha las veinticuatro horas del día, los siete días de la semana.
- e. Las preparaciones de medicamentos deben realizarse con la ventana de la cabina a la abertura de acceso recomendada. Deben seguirse las prácticas corrientemente aceptadas en lo que concierne a la preparación aséptica de los productos inyectables.

#### Protección del operador

- a. Para todos los procedimientos que comprendan la manipulación de compuestos citotóxicos se recomiendan guantes quirúrgicos desechables de látex. No deben emplearse guantes de cloruro de polivinilo (PVC) ya que algunos tipos son permeables a ciertos preparados.
- b. Los guantes deben cambiarse de modo rutinario aproximadamente cada hora cuando se trabaja continuamente con agentes citotóxicos. Después de una contaminación manifiesta los guantes deben ser inmediatamente desechados.

- c. Se recomiendan guantes dobles para la limpieza de vertidos.
- d. Debe utilizarse ropa de protección para todos los procedimientos que incluyen la preparación y eliminación de agentes citotóxicos. La ropa debe ser sin aberturas delanteras, con manga larga y puños cerrados (elásticos o de punto).
- e. Toda la ropa potencialmente contaminada no debe emplearse fuera del área de trabajo.

### **Procedimiento y técnicas**

- a. Las manos deben lavarse a fondo antes de la colocación de los guantes y después de quitarse los mismos.
- b. Debe tenerse cuidado en evitar pinchazos en los guantes y posibles auto inoculaciones.
- c. Siempre que sea posible deben utilizarse jeringas y equipos intravenosos con ajustes tipo Luer.
- d. Los viales deben llevarse a la presión ambiente con ayuda de un filtro hidrofóbico.
- e. Antes de abrir las ampollas debe tenerse cuidado en asegurarse que no queda líquido en la parte superior de las mismas.
- f. Para reducir la formación de aerosoles debe colocarse alrededor del cuello de la ampolla una esponja de gasa humedecida con alcohol.
- g. Cuando se manipulan viales sellados, la medida final del compuesto debe llevarse a cabo antes de sacar la aguja del tapón del vial y después de haberse equilibrado adecuadamente la presión.
- h. Para recoger los excesos de soluciones del medicamento debe disponerse en el interior de la vitrina de un recipiente cerrado específico para este fin o bien del propio vial original.
- i. Deben seguirse procedimientos especiales en caso de exposiciones agudas o vertidos.
- j. Los agentes citotóxicos que se manejan en el área de tratamiento deben estar etiquetados adecuadamente (por ejemplo “Quimioterapia: utilizar adecuadamente”).

### **Precauciones para la administración de medicación**

- a. Durante las operaciones de administración de citotóxicos deben utilizarse guantes quirúrgicos desechables de látex.
- b. Siempre que sea posible deben utilizarse jeringas y equipos intravenosos con ajustes tipo Luer.
- c. Debe tenerse especial precaución en el cebado de los equipos intravenosos. Antes del mismo debe quitarse la cubierta superior y la operación debe llevarse a cabo empleando una esponja de gasa humedecida con alcohol, la cual debe ser posteriormente eliminada de manera adecuada.

### **Procedimientos de eliminación**

- a. Colocar los materiales contaminados en recipientes estancos y a prueba de perforaciones, adecuadamente identificados como residuos peligrosos.
- b. Los residuos de compuestos citotóxicos deben transportarse de acuerdo con procedimientos establecidos para el material contaminado.

- c. No existe suficiente información para recomendar un método específico para la eliminación de residuos de compuestos citotóxicos.
- d. Un método para la eliminación de residuos peligrosos es mediante incineración a temperatura considerada suficiente por la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA), para la destrucción de compuestos orgánicos.
- e. Otro método de eliminación es enterrándolos en un vertedero de residuos peligrosos autorizado por la EPA.
- f. Puede consultarse una empresa autorizada de tratamiento de residuos para obtener información en cuanto a métodos de eliminación disponibles en el área geográfica local, por ej. WPP.

### **Recomendaciones sobre la actuación de los trabajadores**

- a. Todo el personal que trabaje con agentes citotóxicos debe recibir entrenamiento especial.
- b. El acceso al área de preparación debe limitarse tan sólo al personal necesario autorizado.
- c. Los trabajadores que manejen estos compuestos deben ser controlados regularmente por el responsable del personal para asegurar el cumplimiento de los métodos de trabajo establecidos.
- d. Los episodios de exposición aguda deben investigarse y los trabajadores afectados se someterán a exámenes médicos.

### **Procedimientos de control**

- a. Los procedimientos para el control del equipo y métodos de trabajo deben llevarse a cabo de una manera regular y documentada. Se desarrollarán métodos específicos de control para hacer frente a las complejidades del trabajo que surjan.
- b. Se recomienda que los trabajadores implicados en la preparación de agentes citotóxicos como actividad básica sean sometidos a revisiones médicas periódicas.

## **PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA EXTRAVASACIÓN**

La administración de citostáticos puede dar lugar a toxicidad local que se manifiesta en forma de dolor, reacciones de hipersensibilidad, flebitis o necrosis tisular tras la extravasación. La frecuencia de la tromboflebitis es alta. El efecto tóxico local más importante es el daño tisular originado por la extravasación de citostáticos vesicantes, que puede oscilar desde un eritema o induración con dolor, hasta una necrosis de la dermis y estructuras subyacentes, que puede requerir escisión quirúrgica e injertos, y dar lugar a secuelas funcionales si se ven afectados tendones o articulaciones.

Al margen del desarrollo de la lesión, la extravasación tiene otras repercusiones negativas para el paciente: el vaso sanguíneo afectado se vuelve inadecuado para posteriores administraciones intravenosas, puede prolongar su estancia en el Hospital, retrasar la administración de ciclos sucesivos de tratamiento, aumentar la ansiedad del paciente en administraciones posteriores e incluso provocar la negativa del paciente a continuar el tratamiento.

## **Definición de extravasación**

La extravasación se define como la salida de líquido intravenoso hacia el espacio perivascular, motivada por factores intrínsecos del propio vaso o a accidentes derivados del desplazamiento de la cánula fuera del lugar de venopunción. Los tejidos circundantes en los que penetra el tóxico presentan una baja capacidad de neutralización y dilución del mismo, lo que permite que su acción agresiva persista, causando lesiones de gravedad dependientes de las características tóxicas y de la cantidad del fármaco extravasado. La incidencia de extravasaciones de citostáticos se sitúa entre el 0,1 y el 6%.

## **Consideraciones en la extravasación**

1. La magnitud del daño tisular se relaciona con la naturaleza, cantidad y concentración del medicamento, el tiempo de exposición y el lugar donde se verifica.
2. No existe unanimidad total entre los diversos autores al enumerar los posibles citostáticos vesicantes. Las recomendaciones de tratamiento son empíricas, generalmente basadas en modelos experimentales animales, en un número reducido de casos clínicos o en recomendaciones del fabricante. Hasta el momento no se han publicado estudios controlados y por ello los datos disponibles son conflictivos y aún contradictorios.
3. Rapidez en la instauración del tratamiento de la extravasación es decisiva para que sea eficaz. La diferenciación precoz entre el efecto irritante (flebitis), vesicante (extravasación) o de hipersensibilidad, es fundamental para adoptar las medidas apropiadas, plantea dificultades prácticas ya que todas las formas de toxicidad local pueden presentar síntomas comunes (por ejemplo dolor) y un mismo citostático puede dar lugar a varios tipos de toxicidad local (por ejemplo las antraciclinas se asocian a extravasación y a reacciones de hipersensibilidad).
4. Al no haberse establecido un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos, la atención se centra en la prevención de la extravasación a través de una correcta técnica de administración, ya que diversas publicaciones han identificado los posibles factores de riesgo y propuesto las medidas preventivas.

## **Sospecha o diagnóstico de extravasación**

Se sospecha de su existencia cuando en el punto de acceso venoso concurren los siguientes signos y síntomas: dolor, prurito o quemazón, enrojecimiento o palidez de la piel, hinchazón y piel fría o caliente. Otros indicios pueden ser el descenso de la velocidad de infusión o la ausencia de retorno venoso a través de la cánula. A veces pueden ocurrir extravasaciones a distancia debidas a extracciones sanguíneas o cateterizaciones previas y recientes en el mismo vaso en un lugar diferente al de administración del citostático. También puede observarse extravasación en el lugar de una extravasación previa, al administrar el citostático en un sitio diferente (fenómeno de recuerdo).

Hay que tener en cuenta al diagnosticarla que la extravasación puede confundirse con otras reacciones adversas en el punto de inyección (flebitis unida a dolor y vasoespasmo, hipersensibilidad).

## **Tipos de lesiones**

Los citostáticos, atendiendo a su acción agresiva sobre los tejidos, se clasifican en: **vesicantes** (frecuentemente asociados a necrosis), **irritantes** (irritación local) y **no agresivos**.

## **Prevención de extravasación**

Para disminuir el riesgo de extravasación lo más importante es una correcta prevención y controlar sus factores de riesgo. Debemos tener en cuenta los siguientes aspectos:

1. La administración debe ser efectuada por personal especializado.
2. Utilizar catéteres periféricos de diámetro pequeño y evitar el uso de agujas con aletas.
3. Emplear catéteres centrales si se administra por infusión continua o si el acceso venoso es difícil.
4. Elección correcta del lugar de venopunción.
5. Antes y durante la infusión debe comprobarse la presencia de retorno venoso.
6. El orden de administración, por falta de consenso, será elegido por cada centro.
7. Lavar la vena antes y después de la administración de cada dosis de citostático.
8. Utilizar bombas de perfusión sólo en administración central; no emplearlas al administrar vesicantes o irritantes por vía periférica.
9. Observar frecuentemente la vía durante la administración.
10. El paciente debe comunicar al médico y/o enfermera todo síntoma anómalo que aparezca durante la administración.

## **Factores de riesgo de extravasación**

1. Los factores de riesgo de extravasación son:
2. Pacientes con el sistema venoso debilitado.
3. Pacientes con presión venosa elevada.
4. Pacientes con dificultad de comunicación.
5. Punciones en el dorso de la mano o cercanas a las zonas de flexión.
6. Punciones con agujas de acero.
7. Administración en infusión continua.

## **¿Qué hacer en caso de extravasación?**

1. Los dos puntos clave que deben considerarse a la hora de enfrentarse a la extravasación de citostáticos son la rapidez de actuación y la idoneidad de las medidas aplicadas.
2. Detener inmediatamente la administración de citostáticos sin retirar la aguja o catéter.
3. Extraer 3-5 mL de líquido (sangre y parte del contenido extravasado), a través del catéter. La aspiración del tejido subcutáneo no es efectiva y además es dolorosa, en cambio, si se forman ampollas que contengan fármaco, sí se aconseja aspirar el contenido de las mismas.
4. Diluir el medicamento dentro del área infiltrada inyectando 5-10 mL de suero salino.

5. Si procede, utilizar medidas específicas de tratamiento de la extravasación, tales como administración de antídotos a través del catéter, de forma subcutánea o vía tópica.
6. Se puede inyectar 50 –100 mg de hidrocortisona o 4 mg de dexametasona para reducir la inflamación, o bien aplicar localmente pomada de hidrocortisona al 1%.
7. Retirar la aguja o catéter.
8. Limpiar el área extravasada con povidona yodada al 10%.
9. Mantener elevada la extremidad afectada, a una altura superior a la del corazón para mejorar el retorno venoso.
10. No aplicar vendajes compresivos en la zona extravasada.
11. Si el paciente presenta dolor, puede inyectarse lidocaína u otro anestésico local por vía tópica.
12. Realizar controles a las 24 - 48 horas y a la semana de la extravasación en pacientes hospitalizados.
13. Indicar a los pacientes ambulatorios que, de persistir el dolor después de 48 horas, debe acudir al hospital.
14. Si después de aplicar las medidas anteriores se observa evolución negativa de los síntomas, con signos primarios de necrosis de tejido o ulceración, debe valorarse el tratamiento quirúrgico de la extravasación.
15. Es recomendable que exista un impreso para registrar y documentar la extravasación.
16. El tratamiento de la extravasación comienza con la aplicación de las medidas iniciales, continúa con el tratamiento físico (frío o calor) y farmacológico (antídoto correspondiente, si existe y es eficaz) y las medidas generales.
17. El dimetilsulfóxido (DMSO), empleado como antídoto de la mayoría de citostáticos antraciclínicos, es un agente reductor que neutraliza a estos citostáticos oxidantes e incrementa la permeabilidad facilitando su desaparición del lugar de la extravasación.
18. La disponibilidad de un botiquín y de un protocolo de actuación en su interior son necesarios para ofrecer una respuesta inmediata y correcta ante una extravasación.
19. Idealmente estos botiquines deben estar ubicados en los controles de enfermería donde se administren antineoplásicos y en el Servicio de Farmacia debe existir un lugar para su reposición.
20. También debe contener la hoja de registro con el objeto de recoger los incidentes producidos, así como los resultados obtenidos tras aplicar las medidas protocolizadas.

#### **En caso de pinchazo accidental**

1. Tratar de extraer el máximo de sangre para expulsar parte del fármaco introducido.
2. Lavar la zona bajo un chorro abundante de agua.
3. Tratar la zona como si de un accidente de extravasación se tratara.
4. Vigilar la zona afectada, al menos, durante una semana.

## CLASIFICACIÓN DE LOS CITOSTÁTICOS SEGÚN SU AGRESIVIDAD TISULAR DESPUÉS DE UNA EXTRAVASACIÓN

TABLA III		
FACTORES DE RIESGO FRENTE A LA EXTRAVASACIÓN		
Relacionados con el paciente:		
Mala integridad venosa, venas de pequeño calibre o miembros con retorno linfático y/o venoso comprometido (flebitis, síndrome de la vena cava superior, linfedema postmastectomía, cirugía axilar, neoplasia invasiva, várices, etc.)		
Infusiones preexistentes o pacientes que hayan recibido previamente quimioterapia.		
Relacionados con el medicamento. En función de su toxicidad local los citostáticos pueden clasificarse en:		
VESICANTES	IRRITANTES	NO AGRESIVOS
Actinomicina D	Bleomicina	Asparginasa
Amsacrina	Carboplatino	Citarabina
Cisplatino	Carmustina	Cladribina
Dacarbacina	Ciclofosfamida	Fludarabina
Daunorrubicina	Docetaxel	Gemcitabina
Doxorrubicina	Fluouracilo	Metotrexate
Epirubicina	Ifosfamida	Pentostatina
Estramustina	Teniposido	Topotecán
Estreptozocina	Tiotepa	
Etopósido	Oxaliplatino	
Idarrubicina	Mitoxantrona	
Mitomicina	Irinotecán	
Mitramicina	Raltitrexed	
Melfalán		
Paclitaxel		
Vinblastina		
Vincristina		
Vindesina		
Vinorelbina		
Relacionados con la técnica de administración: personal mal adiestrado, mayor riesgo de las perfusiones que los bolos I.V., etc.		

Modificado de: Bonal Joaquim, et al. Farmacia Hospitalaria. 2 ed. Madrid. 1993. Editorial Médica Internacional S.A.

Los principios activos se han clasificado en función de la reacción más grave que pueden ocasionar.

### EQUIPO PARA ATENDER UNA EXTRAVASACIÓN DE CITOSTÁTICOS

Protocolo de actuación frente a extravasación.

1. Agujas iv y SC.
2. Jeringas de insulina.

3. Jeringas de 2,5 y 10 mL.
4. Gasas estériles.
5. Bolsas de frío y calor.
6. Guantes estériles.
7. Povidona yodada al 10%
8. Tiosulfato sódico 1/6 molar (fórmula magistral).
9. Dimetilsulfóxido (DMSO) 90 - 99% solución (fórmula magistral).
10. Hialuronidasa inyectable 150 UI/mL.
11. Hidrocortisona inyectable 100 mg
12. Dexametasona inyectable 4 mg
13. Bicarbonato sódico inyectable al 8,4%.
14. Cloruro sódico inyectable 0,9% 10 mL.
15. Hidrocortisona 1% tópica.

<b>TABLA IV</b>	
<b>MEDIDAS ESPECÍFICAS EN CASO DE EXTRAVASACIÓN</b>	
<b>FÁRMACO</b>	<b>ANTÍDOTO</b>
Amsacrina	Dimetilsulfóxido DMSO 90-99% tópico y compresas frías durante 30 minutos
Daunorrubicina	DMSO 90-99% tópico y compresas frías durante 30 minutos.
Doxorrubicina	Repetir cada 6 a 8 horas durante 3 días. Si no hay mejoría, el tratamiento debe ser quirúrgico.
Epirubicina	
Idarrubicina	
Mitomicina	Infiltrar en el área afectada 5 mL de solución de bicarbonato de sodio al 8,4% y a continuación 4 mg de dexametasona. Además, se puede administrar 200 mg de vitamina B6 vía subcutánea, intramuscular o intravenosa.
Actinomicina D	Tiosulfato sódico 1/6 molar, administrar 1-3 mL en infiltraciones subcutáneas de 0,2 mL en y alrededor de la zona afectada.
Dacarbazina	
Melfalán	
Cisplatino	
Mecloretamina	Hialorunidasa 150 us/mL. Administrar infiltraciones subcutáneas de 0,2 mL en y alrededor de la zona afectada.
Ifosfamida	
Etopósido	Hialorunidasa 150 us/mL. Administrar infiltraciones subcutáneas de 0,2 mL en y alrededor de la zona afectada.
Teniposido	Aplicar calor durante las primeras 24 horas, en ciclos de 15 minutos cada media hora.
Vinblastina	
Vincristina	
Vindesina	
Vinorelbina	
Doxorrubicina	Primero administrar infiltraciones subcutáneas de 0,2 mL de hialorunidasa 150 us/mL en y alrededor de la zona afectada y luego administrar, vía tópica, DMSO 90-99% sobre el área afectada.
Vincristina	

## PROCEDIMIENTOS ADMINISTRATIVOS

### Pedidos

#### Pedidos de medicamentos

1. Esta unidad realizará un pedido semanal a la bodega de la farmacia.
2. Todos los pedidos de la unidad deberán hacerse en las fórmulas correspondientes y deberán ser selladas y firmadas por el farmacéutico encargado de la unidad.
3. Dado que esta farmacia solamente prepara quimioterapias, no debe haber existencia de otros tipos de medicamentos más que los que estrictamente se utilicen en la elaboración de quimioterapias

#### Pedidos de medicamentos de compra

1. Los medicamentos de compra (Irinotecan, trastuzumab, carmustina, rituximab, etc.) se solicitarán con fórmula 28 a la Bodega en las tardes y se ingresará a la contabilidad.
2. Como estos medicamentos se solicitan por paciente, al llegar a la Unidad se abrirá una tarjeta con el nombre del paciente a quien pertenece y la fecha en que llegó a la unidad.
3. Los medicamentos se mantendrán identificados con el nombre del paciente que corresponden hasta que sean solicitadas para la administración en el paciente.
4. Cuando se despachen las unidades, se anotará en la tarjeta respectiva la dosis que se aplicó al paciente, junto con la fecha.

#### Reactivos de neutralización

1. Los reactivos que se necesitan en la unidad son: hidróxido de Sodio (NaOH) 2N, ácido clorhídrico (HCl) 1N, ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 10%, hipoclorito de sodio (NaClO) 3%, tiosulfato de sodio 10%, sal de aluminio.
2. Los reactivos se solicitarán por memorando al Laboratorio de Control y Garantía de Calidad de Medicamentos de la CCSS ext. 3236
3. El hipoclorito de sodio se solicitará al encargado de aseo de la farmacia.
4. La sal de aluminio que se utiliza actualmente para inactivar compuestos con platino es el subacetato de aluminio (Domeboro®) sobres. Para ello, el farmacéutico encargado debe llenar una receta indicando la cantidad de sobres que se van a utilizar y será despachada de la Farmacia Central o Farmacia de Quimioterapia si hubiera.

## CONTROLES

### Control de fechas de vencimiento

1. El control de las fechas de vencimiento de medicamentos es responsabilidad del farmacéutico encargado y de los técnicos asignados a dicha farmacia.
2. Para ello se dispondrá de una lista con los medicamentos que hay en la farmacia con la fecha de vencimiento más reciente de ellos.
3. Esta lista se revisará y actualizará cada vez que ingrese un pedido de medicamentos a la farmacia.

4. La farmacia utilizará primero los medicamentos que tengan una fecha de vencimiento más cercana.
5. La farmacia utilizará un sistema de semáforo para identificar los medicamentos con diferentes fechas de vencimiento, por ejemplo: amarilla con 4 a 6 meses para que se venza, rojo con menos de tres meses para que se venza.
6. No se recibirán pedidos con fechas de vencimiento menores a dos meses para su caducidad, excepto que la Jefatura del Servicio de Farmacia así lo autorice.
7. Los medicamentos citostáticos vencidos no serán devueltos a la bodega de la farmacia central sino más bien, serán descargados de la contabilidad con una receta confeccionada por el farmacéutico encargado y posteriormente neutralizado con los químicos correspondientes, previa elaboración de la carta a la Dirección del Servicio de Farmacia.

### **Control microbiológico del área**

1. Se deben efectuar controles microbiológicos por lo menos una vez al mes, tanto de la cámara de flujo como del área de preparación.
2. Para ello se coordinará con el microbiólogo encargado del área de Bacteriología del Laboratorio Clínico.
3. Para ello se utilizaran varias placas de Petri con agar-sangre que serán colocadas por la enfermera del comité de control de infecciones intrahospitalarias según el procedimiento establecido, o por la microbióloga responsable.
4. Estos controles serán registrados y reportados en el informe mensual a la Jefatura de Farmacia (Ver Anexo # 11)

### **Controles de limpieza del área**

1. Dentro de lo posible, los responsables de limpieza deberán ser siempre las mismas personas para garantizar el cumplimiento de las normas de limpieza establecidas.

### **CÁMARA DE FLUJO LAMINAR VERTICAL (CFLV)**

1. La cámara de flujo laminar vertical (CFLV) se limpiará en las mañanas diariamente con una gasa estéril humedecida con alcohol 70°, la superficie de la rejilla, las paredes internas y la parte inferior de las rejillas antes de comenzar a trabajar.
2. Después de finalizar el trabajo, se deberá limpiar las superficies con agua y un detergente alcalino seguido de un enjuague con agua y luego con alcohol 70° a fin de eliminar y/o desactivar cualquier residuo de droga citotóxica.
3. Cada vez que ocurran derrames o cuando la cámara requiera servicio de revisión, reparación, certificación o cambio de filtros, la cámara se limpiará de nuevo con alcohol 70° tanto en la rejilla como en las paredes de la cámara.
4. A la hora de limpiar la cámara es importante no tocar ni rociar con las soluciones de limpieza el filtro HEPA del cielorraso y de la cámara pues esto reduce su eficiencia y vida útil.
5. Todo el material utilizado durante la limpieza de la cámara debe ser manejado y eliminado como material biopeligroso.
6. Durante la limpieza de la cámara, el trabajador debe utilizar el equipo de protección utilizado para la preparación de quimioterapias. Además, si el cristal de protección se levanta debería utilizarse un respirador de protección.

## FILTROS HEPA

1. Los filtros que se utilizan están formados por una lámina de papel de fibra de vidrio doblada en zigzag para aumentar la superficie.
2. No son regenerables por lo que una vez colmatadas deben ser sustituidos.
3. La vida de un filtro HEPA es de aproximadamente 3000-4000 horas de funcionamiento (condicionados al nivel de contaminación ambiental) Cuando el filtro se colmata, disminuye la velocidad y el flujo de aire se vuelve turbulento
4. Estos filtros deben cumplir los siguientes requisitos: **Dos** filtros 1220 ´ 610 ´ 68 mm (para la impulsión de la cámara) **Cuatro** filtros 610 ´ 305 ´ 292 mm (para extracción de la cabina)
5. Debido a la peligrosidad de los medicamentos citotóxicos, resulta indispensable el reemplazo oportuno de los filtros a fin de garantizar la protección del personal que los manipula.
6. Los filtros deben cumplir las especificaciones Federales estándar 209 para CFL clase 100. Garantizado ISO-9001.
7. La sustitución de filtros debe ser realizada por personal técnico especializado con instrumentos de control.
8. Los filtros HEPA sustituidos deberán ser colocados inmediatamente en bolsas plásticas herméticas e incineradas cuanto antes.

## Refrigeradora

1. La refrigeradora deberá ser limpiada por el técnico #1 o el auxiliar de aseo una vez por semana en las tardes.
2. Esta limpieza se realizará utilizando gasas de algodón impregnadas con alcohol de 70° dentro y fuera de la refrigeradora.

## Espacio físico

1. El aseo de la farmacia estará a cargo del encargado de aseo del servicio de Quimioterapia del Hospital.

## Área de preparación

### Aseo diario

1. Todas las mañanas deberá limpiarse con una toalla húmeda con desinfectante toda el área de preparación.
2. Posteriormente, puede barrerse el área para eliminar las partículas mayores sin generar polvo suspendido en el aire que dañe el filtro HEPA.
3. Los desechos deben sacarse dos veces al día: a medio día y en la tarde.
4. Cualquier derrame, excepto de citostáticos o material contaminado por estas sustancias, deberá ser limpiado inmediatamente por el encargado de aseo.

### **Aseo semanal**

1. Todos los viernes debe realizarse una limpieza profunda del área de preparación.
2. Esta limpieza debe realizarse de la siguiente forma:
3. Las paredes, piso, aire acondicionado, cielo raso y basureros deben impregnarse con cloro
4. Los muebles de estantería, escritorios, sillas, vidrios, parte exterior de la CFLV, refrigeradora y ducto de la cámara deben ser limpiados con alcohol de 70°.

### **Área de despacho**

1. El área de despacho debe ser barrida y limpiada dos veces al día, en las mañanas y en la tarde.
2. Los basureros deben ser vaciados dos veces al día: al medio día y en la tarde.
3. La limpieza de los estantes y otros muebles del área de despacho le corresponde a los técnicos de farmacia y al auxiliar de aseo y se debe realizar cada dos semanas (dos veces al mes).
4. La computadora –teclado, impresora, ordenador, monitor– no debe ser limpiada por personal sin experiencia y deben utilizarse materiales de limpieza especiales por lo que se coordinará su limpieza con el servicio de informática del hospital o con el responsable de cómputo del Servicio de Farmacia.

### **Control de temperatura de la cámara de refrigeración**

1. La refrigeradora en la que se almacenan los citostáticos termolábiles y quimioterapias ya preparadas que deben refrigerarse debe contar con un termómetro que permita el control de la temperatura para el control de la cadena de frío.
2. Esta tabla de control se cambiará mensualmente y se adjuntará al informe mensual de la farmacia.

### **Control de medicamentos de compra**

1. Los medicamentos de compra deberán permanecer identificados con el nombre del paciente a quien se le compró en la farmacia hasta que se despache el último frasco de medicamento.
2. La primera vez que se despache una dosis de medicamento de compra, se abrirá una tarjeta para el paciente en cuestión en el fichero correspondiente, donde se indique el nombre del paciente, número de asegurado, total de dosis que le corresponden y clave del Departamento de Farmacoterapia (DF), del Comité Central de Farmacoterapia (CCFC), del Servicio de Farmacia (SF).
3. Cada vez que se despache una dosis se anotará la fecha y la cantidad de frascos que se utilizaron.
4. Los medicamentos de compra de pacientes a quienes se les suspendió el tratamiento, deben ser devueltos a la Bodega Principal para que a la hora de otra compra del medicamento se compre menos cantidad del fármaco.
5. A fin de mes se reportará a la Dirección del Servicio de Farmacia todas las unidades de medicamentos de compra que se despacharon

### **Control de consultas**

1. Se llevará un control por escrito de las consultas orales atendidas por parte del personal de la unidad.

### **Control de actividades diarias**

1. Además de los controles anteriores se llevará un control adicional de todas las actividades realizadas por los funcionarios de esta unidad.

### **INFORMES MENSUALES**

Los informes mensuales deben incluir:

1. Número de preparaciones de quimioterapias mensuales
2. Consumos de medicamentos
3. Total de inactivaciones por vencimiento, devoluciones, etc.
4. Controles de limpieza y resultado de cultivos microbiológicos mensuales
5. Control de actividades diarias: estudiantes e internos atendidos, charlas impartidas, etc.
6. Control de temperatura de la refrigeradora
7. Control de tiempos de espera
8. Observaciones generales relacionadas con el funcionamiento de la unidad

### **ERRORES DE MEDICACIÓN EN QUIMIOTERAPIA**

El farmacéutico, tanto por su formación como por su posición dentro del circuito de prescripción, preparación y administración de medicamentos citotóxicos está capacitado para desempeñar un papel de coordinación y que por tanto sus responsabilidades no deben limitarse a tareas meramente distributivas dentro del proceso.

1. La validación farmacéutica previa a la preparación de las dosis debe incluir la comparación de la misma frente al correspondiente protocolo terapéutico, o al menos frente al artículo publicado en el que está basado. Si se trata de un ensayo, frente al protocolo de investigación aprobado. Todo este material de referencia debe estar disponible en la propia unidad con objeto de que sea fácilmente accesible.
2. La superficie corporal del paciente y las dosis de cada fármaco debieran ser recalculadas.
3. Para llevar a cabo estos procesos es indispensable que la orden médica incluya la información mínima necesaria, al menos en el primer ciclo.
4. Se consideran datos esenciales, además de los de identificación del paciente y la fecha, el peso, altura y superficie corporal calculada, el protocolo de quimioterapia, el número de ciclo, y la dosis, vía y técnica de administración para cada fármaco.
5. El mantenimiento de un perfil farmacoterapéutico acumulado de quimioterapia para cada paciente permite la consulta previa en los ciclos posteriores.
6. Cada institución debiera establecer un límite de dosis para cada citostático. Esta medida adquiere mayor relevancia en aquellos casos en los que se desconoce el protocolo que se está aplicando o los datos de peso y talla del paciente.
7. Dentro del proceso de preparación, la hoja de trabajo constituye una pieza clave del sistema de seguridad.

8. Debe suministrar información detallada sobre los viales necesarios para llevar a cabo la preparación, los volúmenes correspondientes a cada dosis, etc.
9. Por supuesto, la puesta en práctica de una cadena de controles a lo largo del proceso disminuye la posibilidad de que se verifique un error. El farmacéutico lleva a cabo la validación de la prescripción, que incluye el recálculo de dosis y superficie corporal y la coincidencia con el protocolo, y el control de las dosis preparadas antes de su dispensación.
10. A la enfermera le corresponde el último control previo a la administración, o el penúltimo, según los que opinan que el paciente debe estar informado sobre su tratamiento para constituirse en el último eslabón de la cadena que afecta a su propia seguridad.
11. La mayoría de las medidas mencionadas hasta el momento suponen una carga adicional de trabajo para la unidad cuando se intentan aplicar mediante un procedimiento manual. En la realidad, es casi imposible ponerlas en práctica sin procedimientos informáticos. De este modo, la informatización de la unidad centralizada, no sólo disminuye el trabajo de generación de hojas de trabajo y etiquetas o incrementa el nivel de información, sino que constituye una de las medidas más eficaces para prevenir los errores de medicación, siempre y cuando los programas se diseñen para responder a esta necesidad y no como meros etiquetadores o instrumentos de gestión. El ahorro de tiempo y la seguridad del proceso no son excluyentes.

## **DOCUMENTO DE CONSENSO ESPAÑOL PARA LA PREVENCIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN EN QUIMIOTERAPIA**

### **Objetivo**

El presente documento fue elaborado por los farmacéuticos españoles en el año 2001, con ello se pretende analizar la problemática de los errores de medicación en quimioterapia y proponer unas recomendaciones para su prevención.

### **Metodología aplicada**

El borrador inicial fue elaborado por un grupo de farmacéuticos españoles, basándose en una revisión de la bibliografía así como en su experiencia profesional.

### **Contenido**

#### **Introducción al problema**

Los errores de medicación en quimioterapia pueden tener consecuencias graves para los pacientes debido al estrecho margen terapéutico de los antineoplásicos. De hecho, con frecuencia la dosis terapéutica viene dictada por el límite de toxicidad aceptable para el paciente, con lo que incluso pequeños incrementos en la dosis pueden tener consecuencias tóxicas graves.

## **Alcance**

La literatura científica recoge numerosos casos clínicos en los que la administración inadvertida de dosis erróneamente altas de algún citostático tuvo como consecuencia la aparición de toxicidad grave o muerte del paciente. Entre los agentes antineoplásicos implicados se incluyen: cisplatino (1-3), ciclofosfamida (4), doxorubicina liposomal (5), mecloretamina (6), melfalan (7), mitoxantrona (8), vinblastina (9) y vincristina (10-12).

Aunque la prioridad es evitar los errores de sobredosificación, es razonable aplicar un enfoque lo más amplio posible al concepto de error de medicación, ya que el objetivo último es que el paciente obtenga el beneficio terapéutico previsto. Cuando el paciente no recibe una sobredosis sino una dosis inferior a la prescrita, el perjuicio puede ser igualmente grande dado que la respuesta terapéutica de muchos citostáticos está ligada a la intensidad de la dosis administrada. Con ello estamos privando al paciente de la oportunidad de una potencial mejoría o curación de su enfermedad. Incluso, ante una falta de respuesta, el clínico puede optar por suspender los ciclos posteriores o por pasar a una línea posterior de tratamiento, que puede ser más tóxica, menos eficaz o más cara.

Otros errores de medicación no están ligados a un cambio de la dosis sino a una técnica de administración incorrecta que puede comprometer también la respuesta terapéutica o incluso dar lugar a la aparición de efectos tóxicos.

Entendemos por error de medicación en quimioterapia cualquier error potencial o real, en el que la quimioterapia o la medicación adyuvante se prescribe, transcribe, prepara, dispensa o administra a una dosis diferente a la apropiada para ese paciente, en una fecha incorrecta, por una vía incorrecta y/o con una técnica de administración incorrecta, incluyendo el vehículo, la duración, la velocidad, la concentración, la compatibilidad y estabilidad en solución, el orden de administración, o la propia técnica de administración.

También se incluye la omisión involuntaria de algún medicamento en la prescripción o transcripción.

## **FACTORES QUE FACILITAN LOS ERRORES DE MEDICACIÓN EN QUIMIOTERAPIA**

### **Falta de conocimientos y/o experiencia del personal**

Aunque la formación específica de los facultativos en este campo está adecuadamente cubierta, no existe en nuestro país ningún sistema de certificación para acreditar la formación específica del personal técnico que lleva a cabo la preparación de las dosis en el Servicio de Farmacia, ni del personal de enfermería encargado de la administración.

Aunque cada Institución suele asumir la formación del personal, factores como las sustituciones de vacaciones o festivos por parte de personal menos adiestrado, la dispersión de pacientes en unidades con personal no especializado (p.ej. por saturación de camas), o simplemente la falta de actualización de conocimientos frente a una disciplina en continua y vertiginosa evolución, pueden crear un medio en el que la falta de capacitación del personal facilite la aparición de errores.

En el momento actual, una titulación académica genérica no garantiza la idoneidad de un técnico en farmacia para preparar citostáticos, o la de un diplomado en enfermería para administrar quimioterapia con seguridad. Es deseable pues desarrollar procesos internos de certificación.

## **Errores humanos**

Dado el rápido desarrollo de las Unidades de Oncología en nuestro país es frecuente que se den situación de escasez de recursos humanos en un contexto de volumen de actividad creciente. Ambas circunstancias configuran una situación ambiental que favorece los errores humanos.

### **Complejidad del circuito:**

De prescripción, transcripción, preparación, dispensación y administración.

### **Factores relacionados con las características del tratamiento**

Entre los que caben destacar los siguientes:

- a. Margen terapéutico estrecho.
- b. Necesidad de individualizar la dosis con base en cálculo de la superficie corporal o a parámetros farmacocinéticos.
- c. Variabilidad de la dosis de un citostático cuando entra a formar parte de diferentes esquemas de quimioterapia.
- d. Manejo de dosis altas con rescate.
- e. Proliferación de nuevos citostáticos.
- f. Aumento de complejidad de los regímenes de quimioterapia.
- g. Coexistencia de protocolos de investigación o de protocolos de quimioterapia de intensificación, con esquemas de quimioterapia estándar.
- h. Falta de consistencia entre las presentaciones comerciales de algunos
- i. citostáticos y las dosis terapéuticas, que obliga a manipular un número elevado de viales.

### **Control de procesos**

Escasa implantación de una cultura de control de procesos en el medio hospitalario.

### **Causas más frecuentes de muerte accidental por sobredosis de citostáticos**

Las causas más frecuentes de muerte accidental por sobredosis de citostáticos publicadas en la bibliografía internacional están relacionadas con uno de los siguientes factores:

1. Sustitución de un citostático por otro debido a denominaciones imprecisas en las prescripciones o a errores en la preparación, con medicamentos cuya denominación y/o aspecto son semejantes (Ej. cisplatino/carboplatino, doxorubicina/doxorubicina liposomal, vincristina/vinblastina).
2. Incremento de dosis por mala interpretación de decimales (vincristina).
3. Incremento de dosis por confusión de la dosis diaria con la dosis total del ciclo (ciclofosfamida, cisplatino).
4. Vía incorrecta (administración intratecal de una preparación intravenosa).
5. Incremento de dosis por autoadministración incorrecta por vía oral en el domicilio.

### **Razones para que una Institución adopte medidas para la limitación de errores:**

1. Responsabilidad ética de no perjudicar al paciente (no-maleficencia).
2. Responsabilidad ética de producir el beneficio esperado al paciente (beneficencia).
3. Coste económico asociado a los efectos iatrogénicos o a los gastos relacionados con demandas judiciales.
4. Actuaciones penales contra profesionales.
5. Impacto social de los errores con quimioterapia.

### **Posibles causas de error y acciones propuestas para evitarlos**

1. A partir de una revisión de la literatura y de su propia experiencia profesional, los miembros del grupo español han analizado los factores que pueden facilitar la aparición de errores de medicación en los procesos de prescripción, validación farmacéutica, preparación-dispensación y administración, así como las posibles acciones que se pueden poner en marcha para minimizar este riesgo.

### **Medidas generales**

1. Cada Institución debe establecer un procedimiento de trabajo en el que se defina el proceso de prescripción, validación farmacéutica, preparación, dispensación y administración de quimioterapia, así como las responsabilidades en cada fase. Este procedimiento, que debe orientarse a la prevención de errores, será aprobado institucionalmente.
2. En cada fase del proceso se definirá el perfil profesional necesario, garantizándose el nivel de formación y adiestramiento del personal.
3. Debe garantizarse que exista una coherencia entre el volumen de trabajo y el personal asignado a cada fase del proceso, de manera que sea posible ajustarse al procedimiento de trabajo establecido. No es admisible la aplicación de medidas de seguridad sólo hasta donde lo permita la presión de trabajo.
4. Las acciones propuestas para minimizar errores en cada una de las fases del proceso se pueden concretar en las siguientes:

### **Prescripción**

Se recomienda concentrarse en 2 aspectos: la medida de la talla y peso, y el contenido mínimo de la prescripción.

#### **Medida de talla y peso.**

1. Control de balanzas. Debe regularse el control metrológico del Estado sobre los instrumentos de pesaje de funcionamiento no automático, en sus fases de verificación, después de reparación o modificación y de verificación periódica.
2. Se comentarán al paciente las medidas obtenidas en el primer ciclo. En el caso de que no sean coherentes con la experiencia previa del paciente se repetirán las medidas.
3. Se repetirá la medida del peso en cada ciclo y se comparará con las medidas de ciclos anteriores.
4. La información mínima que debe contener la prescripción con objeto de que pueda ser verificada en el proceso de validación farmacéutica es la siguiente:

- a. Datos completos de identificación del paciente, incluyendo el peso, talla y superficie corporal calculada.
- b. Nombre o código del protocolo si está aprobado en el hospital o si se trata de un protocolo de investigación aprobado por el Comité Ético Científico.
- c. Número de ciclo.
- d. Citostáticos que componen el esquema. Se utilizará el nombre genérico. En ningún caso se utilizan nombres comerciales, abreviaturas o acrónimos.
- e. Dosis de cada citostático. Se prestará especial atención a la coma que delimita los decimales para que no haya lugar a la confusión. Nunca se colocará un cero a la derecha de la coma. Por el contrario se colocará un cero a la izquierda de la coma cuando la dosis es menor que la unidad.
- f. Se recomienda implantar una política de redondeo de dosis a números enteros, o a un solo decimal, en función del rango de dosis al que se utiliza cada citostático, siempre que ello no suponga una modificación sustancial de la dosis, ya que los instrumentos de medida utilizados en la práctica clínica (jeringas) tienen una precisión limitada, y los decimales constituyen un factor de riesgo para la administración inadvertida de sobredosis.
- g. Cuando un mismo citostático se administra durante varios días en el ciclo se especificará siempre la dosis diaria, y opcionalmente se añadirá la dosis total del ciclo, pero en ningún caso se especificará solamente esta última.
- h. En el caso de que se apliquen reducciones por toxicidad se especificarán los porcentajes aplicados a cada fármaco, con objeto de que las dosis puedan ser recalculadas en la validación farmacéutica.
- i. Para las unidades de las dosis se utilizarán las abreviaturas del sistema internacional. Nunca se utilizará la “U” para representar “unidades” puesto que puede ser confundida con un cero.
- j. Se especificarán los días y, cuando proceda, las horas de administración de cada medicamento.
- k. Se especificará la vía, vehículo, modo de administración y duración para cada medicamento.
- l. En la orden médica se incluirá la medicación adyuvante necesaria, incluyendo la hidratación, antieméticos, factores estimulantes, etc.
- m. Identificación y firma del médico prescriptor.

La exigencia de cumplimentar la prescripción con toda la información mencionada de forma manual representa un inconveniente desde el punto de vista práctico y puede dar lugar a la aparición de resistencias por parte de los facultativos que llevan a cabo la prescripción.

Siendo conscientes de la dificultad de su implantación, es importante destacar que **NO ES POSIBLE** poner en marcha un circuito orientado a la eliminación de errores sin este requisito.

Para facilitar la prescripción se proponen las siguientes herramientas:

- a. La **prescripción informatizada** a través de un programa que contemple los aspectos mencionados anteriormente, así como la automatización de todos los cálculos.
- b. Cuando no sea posible, se puede optar por la utilización de **hojas preimpresas** para cada esquema en las que sólo hay que rellenar las variables propias del paciente o alternativamente una hoja preimpresa general para todos los esquemas, aunque esta última tiene una utilidad limitada.

### **Validación farmacéutica**

Debe incluir los siguientes aspectos:

- a. Sólo se aceptarán órdenes correctamente cumplimentadas (ver apartado 3.6.2.2). Las órdenes orales serán exigidas en el formato escrito antes de llevar a cabo la dispensación.
- b. Por comparación de la prescripción y la documentación disponible en el propio Servicio de Farmacia (protocolos terapéuticos, de investigación o artículos suministrados), se debe:

Recalcular la superficie corporal, dosis y reducciones.

Comprobar que la prescripción se ajusta al correspondiente protocolo aprobado en el hospital. En el caso de que algún aspecto no quede suficientemente claro se consultará con el médico que ha hecho la prescripción.

- c. Revisión del historial de quimioterapia del paciente para comprobar la concordancia del nuevo ciclo con los recibidos anteriormente y para asegurarse de que no se sobrepasen las dosis máximas acumuladas.
- d. El proceso de validación da como resultado las hojas de trabajo y etiquetas, las cuales constituyen el documento de trabajo para el personal que lleva a cabo la preparación. Por ese motivo, la hoja de trabajo debe incluir toda la información necesaria para que la preparación se realice de forma segura y para que no sea necesario realizar ningún tipo de cálculo.

La información mínima que debe incluir la hoja de trabajo es la siguiente:

1. Identificación del paciente y su ubicación en el hospital.
2. Detalle de cada preparación: vehículo, volumen, medicamento, diluyente y volumen si requiere reconstitución, dosis y volumen que la contiene, y número de viales necesarios.
3. Condiciones de conservación hasta su dispensación.
4. Instrucciones especiales de preparación, si procede.

La información mínima que debe incluir la etiqueta es la siguiente:

1. Identificación del paciente y su ubicación en el hospital.
2. Detalle del contenido: vehículo, volumen, medicamento, dosis y volumen que la contiene.
3. Fecha, hora, vía, velocidad y duración de administración.
4. Condiciones de conservación.

En las administraciones tipo bolos es importante que se haga constar el volumen correspondiente a la dosis prescrita en la propia etiqueta, ya que permite que se lleve a cabo un chequeo previo a la administración. En este aspecto concreto, la dilución en minibolsa representa un inconveniente respecto a la preparación en jeringa, puesto que dificulta verificaciones posteriores de la dosis.

- Cuando la infraestructura lo permita, se revisará que los resultados de laboratorio u otras toxicidades han sido considerados al calcular las dosis del ciclo. En general, esto sólo es posible cuando los parámetros necesarios están integrados en el sistema informático y pueden ser consultados a tiempo real.

### **Preparación**

Dado que los potenciales errores que pueden verificarse en esta fase del circuito, tales como preparación de un medicamento diferente al prescrito, error de etiquetado final, etc., no pueden ser detectados en fases posteriores del circuito, es necesario hacer hincapié en la seguridad del proceso y los controles intermedios.

- a. La preparación la llevará a cabo personal debidamente adiestrado, que seguirá los procedimientos establecidos en la Unidad, orientados a mantener la asepsia de la preparación y la seguridad del manipulador. El correcto funcionamiento de las cabinas biológicas de seguridad y de los frigoríficos donde se conserven los citostáticos será verificado con revisiones periódicas.
- b. Para la reconstitución de los viales se trabajará siempre con concentraciones fijas. Este método aumenta la seguridad cuando se aprovechan viales parcialmente utilizados, permite chequear si la dosis de la preparación final es correcta a partir del volumen y facilita el cálculo del volumen en la hoja de trabajo.
- c. Es preferible que la preparación se lleve a cabo por paciente, y no por conjuntos del mismo medicamento que se administrarán a diversos pacientes, ya que en este último caso es más fácil que se produzca un intercambio accidental de dosis.
- d. Se recomienda que se utilicen los viales precisos para atender la dosis a preparar, en lugar de las presentaciones multidosis, salvo que pueda ejercerse un control riguroso del volumen antes de la dilución en el vehículo, así como del volumen final de las jeringas, bien se hayan implantado otros sistemas de seguridad como por ejemplo el control por pesada del producto final.
- e. Se recomienda que la medicación necesaria para preparar el tratamiento de cada paciente se introduzca en bandejas independientes, siendo estas cargadas por una persona diferente a la que lleva a cabo la preparación, de manera que se garantice un doble chequeo.

Tanto para la carga de la bandeja como para el proceso de preparación, el personal ejecutará las instrucciones de la hoja de trabajo.

- a. Se verificará un control del producto final previo a la dispensación. Siendo deseable que un farmacéutico lleve a cabo este control, comparándolo tanto con la hoja de trabajo como con la prescripción, podrá delegar esta función en el personal técnico, asumiendo no obstante la responsabilidad final.

Este control incluye la revisión del volumen final de los citostáticos que van en jeringa y la revisión de los viales utilizados previamente a su desecho. Cuando un medicamento va diluido en suero, otra persona diferente a la que lleva a cabo la preparación debe chequear el volumen antes de que sea introducida en el suero.

- a. Trabajar con inventario permanente de citostáticos aporta información a posteriori sobre ausencia de errores, a través de la coincidencia de las existencias reales con las que figuran en el ordenador.
- b. En el caso especial de aquellos citostáticos que presentan gran semejanza en la denominación, envase o etiquetado, se estudiarán medidas especiales para evitar el intercambio accidental (p.ej. no se almacenarán en posiciones adyacentes de la balda, se considerará este criterio al seleccionar el proveedor, se añadirán señales de alerta en la hoja de trabajo, etc. Algunos alcaloides de la vinca, y las antraciclinas, entre otros, constituyen grupos de riesgo.
- c. En el caso de dispensación de citostáticos orales para ser administrados en el domicilio bajo la responsabilidad del paciente, se adoptarán las siguientes medidas:
  - a. Dispensar las dosis exactas de medicación que se requieren para cubrir el ciclo.
  - b. Asegurarse de que el paciente ha comprendido cómo debe tomar la medicación.
  - c. Cuando sea necesario, se suministrará información escrita, detallada y comprensible sobre la pauta exacta de administración.
  - d. Si la medicación no es dispensada al paciente, asegurarse de que queda claro que es medicación para administración en el domicilio, con objeto de evitar una administración accidental masiva por error del personal del hospital.
- En la preparación de dispositivos para quimioterapia en perfusión continua ambulatoria, se adoptarán las siguientes medidas:
  1. Detallar por escrito el procedimiento exacto de preparación de la solución.
  2. Si se trata de una bomba electrónica incluirán los detalles de programación y si se trata de un infusor desechable, el modelo exacto que se ha de utilizar.
  3. La primera vez que se prepare un dispositivo para un paciente o ante cambios de dosificación, los cálculos serán realizados por 2 farmacéuticos.
  4. Asegurarse de que el paciente ha comprendido las instrucciones referentes al dispositivo. Cuando sea necesario, se suministrará información escrita de apoyo.

## **Administración**

1. La administración se llevará a cabo siguiendo los procedimientos aprobados en la Institución para prevenir el riesgo ocupacional y la extravasación, así como las directrices de la prescripción médica, asegurándose de que:

- a. El paciente es correcto.
- b. El peso y talla utilizados para calcular la superficie corporal se corresponde con los datos disponibles en los Registros de Enfermería o en la Historia Clínica del paciente.  
La medicación dispensada por farmacia se corresponde exactamente con la prescripción.
- c. En caso de duda sobre cualquier aspecto relacionado con la prescripción, se consultará el correspondiente protocolo o artículo de apoyo.

2. En todo momento se estimulará al paciente para que participe en el control de posibles errores en su propio tratamiento. Se recomienda que se entregue al paciente una copia del tratamiento que va a recibir o de la propia orden médica, para que pueda chequear cada dosis antes de ser administrada. Los profesionales deben sensibilizarse para considerarla implicación del paciente como una garantía adicional de seguridad y no como una intromisión.

3. En el caso de que se suministre al paciente citostáticos orales para ser administrados en el domicilio bajo la responsabilidad del propio paciente, se adoptarán las siguientes medidas adicionales:

- a. Asegurarse de que desde la Farmacia se ha dispensado la medicación exacta que se requiere para cubrir el ciclo.
- b. Asegurarse de que el paciente ha comprendido perfectamente los detalles de cómo debe administrarse la medicación.

4. En el caso de que el paciente abandone el hospital con algún dispositivo para quimioterapia en perfusión continua ambulatoria, asegurarse de que el paciente ha recibido y comprendido las instrucciones precisas.

#### Recomendaciones finales

- a. En la opinión de los españoles, la única vía efectiva para prevenir los errores de medicación en quimioterapia es establecer una sistemática de trabajo rigurosa definiendo cuidadosamente los procedimientos y las responsabilidades dentro del circuito.
- b. La sistemática debe ser elaborada por un grupo interdisciplinario y deberá ser aprobada Institucionalmente, para crear un marco adecuado que garantice la seguridad del circuito.
- c. Un paso previo es la motivación de todos los implicados y en particular del equipo directivo.
- d. Por otra parte hay que señalar que la mayoría de las medidas necesarias para minimizar errores suponen una carga adicional de trabajo cuando se intentan aplicar mediante un procedimiento manual.
- e. En la práctica, es casi imposible su implantación si no se dispone de una gestión informatizada, al menos de la Unidad de preparación. De este modo, la informatización de la Unidad Centralizada, no sólo disminuye el trabajo de generación de hojas de trabajo y etiquetas, o incrementa el nivel de información, sino que constituye una de las medidas más eficaces para prevenir los errores de medicación, siempre y cuando los programas se diseñen para responder a esta necesidad y no como meros etiquetadores o instrumentos de gestión. El ahorro de tiempo y la seguridad del proceso no son excluyentes.
- f. El farmacéutico, tanto por su formación como por su posición en el circuito, puede desempeñar un papel de coordinación en el proceso. Su responsabilidad no se limita a llevar a cabo la preparación correctamente sino que debe asumir una revisión exhaustiva de las órdenes médicas en el proceso de validación, puesto que la seguridad se basa en la reiteración.

**Para ello es necesario:**

1. Que disponga de una copia de todos los protocolos de quimioterapia aprobados en la Institución.
2. Que las órdenes médicas contengan toda la información necesaria para la validación.
3. Que ante la más mínima duda, detenga el proceso y contacte con el médico prescriptor para garantizar que la orden médica no contiene errores.
4. Los errores en el proceso de preparación no pueden ser detectados en fases posteriores del circuito. Por este motivo, es necesario concentrar los esfuerzos en diseñar una sistemática orientada a limitar la posibilidad de error, así como aplicar los controles intermedios necesarios y una verificación del producto final previo a la dispensación.
5. El personal que lleva a cabo la administración debe considerar que esta fase del proceso es la última oportunidad para evitar un error potencial. Es importante asumir que el paciente puede ser una parte esencial en la prevención de errores en su propio tratamiento, y en ese sentido debemos animarle a que entre a formar parte activa en el sistema de prevención de errores.
6. Finalmente, indicar que sea cual sea el sistema implantado, la posibilidad de error siempre existe. Por este motivo es importante estimular la comunicación de errores y el análisis pluridisciplinario de los factores que concurrieron en cada caso, con el fin de que todo el circuito entre en un proceso de mejora continua, así como de adaptarlo a las condiciones específicas de cada entorno.

**ANÁLISIS DE FACTORES QUE PUEDEN FACILITAR LA APARICIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN**

Análisis inicial de los factores que pueden facilitar la aparición de errores de medicación (columna de la izquierda) en los procesos de prescripción (Tabla V), validación farmacéutica (tabla VI), preparación-dispensación (tabla VII) y administración (tabla VIII), así como las posibles acciones que se pueden poner en marcha para minimizar este riesgo (columna de la derecha).

**Tabla V**

**Factores que pueden facilitar la aparición de errores de medicación en los procesos de prescripción**

<b>Prescripción</b>	
Redacción imprecisa:	Órdenes pre-impresas (valorar sí procede)
Fármacos: abreviaturas, acrónimos	Rechazo de órdenes imprecisas
Dosis: decimales, unidades	(política de decimales y unidades)
Días de administración	(política de denominaciones)
Vía y modo de administración	(política de dosis máximas y mínimas)
Protocolo incorrecto o incompleto (falta información o es incorrecta)	Copia protocolos disponibles en farmacia (y revisión previa a la validación)
Errores en la medida del peso y la talla	Cumplir la normativa vigente (en Costa Rica no existe)
	Comentar con el paciente los datos obtenidos
	Pesar al paciente en cada ciclo
Errores matemáticos en el cálculo de dosis:	Recálculo de dosis en la validación farmacéutica
Cálculo superficie corporal	Prescripción informatizada
Cálculo dosis por metro cuadrado	(política de dosis máximas y mínimas)
Cálculo reducciones	
Cálculo dosis especiales (Carboplatino-AUC)	
Otros problemas con la dosis:	(política de dosis máximas y mínimas)
Necesidades de reducción no advertidas (problemas renales, hepáticos, hematológicos)	
Dosis máxima por toma sobrepasada	
Dosis máxima acumulada sobrepasada.	Acceso a los datos de laboratorio
Falta información de monitorización	(órdenes pre-impresas)
	Protocolos
Falta medicación adyuvante	Protocolos
	(órdenes pre-impresas)
Incumplimiento del programa terapéutico	Perfil farmacoterapéutico
Déficit de información al paciente sobre un tratamiento y precauciones	Hojas informativas prediseñadas
No considerar interacciones	Análisis de la medicación concomitante

**Tabla VI**

<b>Validación farmacéutica</b>	
No se detectan errores de la orden médica.	Copia de protocolos
Protocolo incompleto a erróneo	Recálculo de dosis
Errores matemáticos en dosis	(política de dosis máximas y mínimas)
Dosis mal individualizadas	
Dosis máximas sobrepasadas	
Mala interpretación de órdenes imprecisas	Hojas preimpresas
Aceptar órdenes orales	Sólo órdenes por escrito
Falta de coherencia con el histórico	Perfil farmacoterapéutico
Errores al elaborar la hoja de trabajo:	Doble chequeo
Condiciones de dilución	Información suficiente (fichas de citostáticos / protocolos)
Volumen equivalente de la dosis	Información (cálculo informático de volúmenes y unidades, etc.)
Nº de viales/ampollas	
Errores al elaborar las etiquetas	Edición informatizada (modelo preimpreso) o información suficiente.
Informatización errónea o insuficiente	

**Tabla VII**

<b>Preparación – dispensación</b>	
	Volumen de trabajo ajustado al personal para aplicar las medidas propuestas (una vez optimizados los procedimientos) y no aplicación de las medidas hasta donde lo permita la presión de trabajo.
Utillaje en mal funcionamiento:	Contrato de mantenimiento y sala
Cámara de refrigeración	Control de temperatura de la cámara
No usar técnica aséptica	Manual de procedimientos de preparación
Reconstitución con disolvente/volumen erróneo	Fichas citostáticos / hoja de trabajo
No seguir las instrucciones de la hoja de trabajo:	Doble chequeo previo de la bandeja
Fármaco / cantidad errónea	Preparación por paciente
	Preparación por paciente / medicamentos
Etiquetado incorrecta (la etiqueta no se corresponde con el contenido)	Control farmacéutico posterior a la preparación (muy discutido, la mayoría de los farmacéuticos ve inviable el control farmacéutico del producto acabado)
Selección inadecuada de dispositivos o uso inadecuado de los mismos (programación, infusor equivocado, etc.)	Procedimientos específicos
	Doble chequeo

**Tabla VIII**

<b>Administración</b>	
	Volumen de trabajo ajustado al personal para aplicar las medidas propuestas (una vez optimizados los procedimientos) y no aplicación de las medidas hasta donde lo permita la presión de trabajo.
Paciente incorrecto	Identificación del paciente
No se pone el tratamiento completo	Comparación con la orden y/o protocolo Dispensación en un envase de todo el tratamiento con identificación exterior del paciente.
Técnica de administración incorrecta	Protocolo de administración Información en la etiqueta Información en la orden médica
Poca colaboración del paciente	Suministrar la información (en el consentimiento informado o copia esquema) Estimular participación
Poca receptividad hacia los comentarios del paciente	Promover la receptividad de profesionales Considerar su opinión
Información sobre medicación al alta	Asegurarse del nivel de información del paciente sobre autoadministración Elaboración de folletos informativos Implicación del farmacéutico Dispensación de la dosis del ciclo.

## **CONTROL DE CALIDAD**

### **1. Concepto de calidad clínica**

2. Donabedian la define como la “obtención del máximo beneficio para el usuario mediante la aplicación del conocimiento y tecnología más avanzada, tomando en cuenta los requerimientos del paciente así como las capacidades y limitaciones de recursos de la Institución y de acuerdo con los valores sociales imperantes”.

3. Por su parte la Oficina de Evaluación de Tecnología (OTA) considera la calidad en el cuidado sanitario como “el grado en el que, de acuerdo con el estado actual de los conocimientos, el proceso del cuidado directo al paciente incrementa la probabilidad de obtención de resultados deseables para el mismo y reduce la probabilidad de obtención de resultados no deseables”.

### **2. Gestión de la calidad**

1. Las nuevas tendencias en los sistemas de salud conceden prioridad al establecimiento de protocolos normalizados de trabajo y la evaluación continua de su cumplimiento como métodos de mejora de la práctica asistencial.

2. Cada empresa o institución debe disponer de un programa de garantía de la calidad asistencial adecuado a sus propias necesidades y que en el caso de las Unidades Centralizadas de Citostáticos debe abarcar tanto los aspectos técnicos como la gestión de la calidad global del proceso preparación-conservación-dispensación administración-seguimiento terapéutico, incluyendo la medida de sus resultados (indicadores).

### **2.1. Procedimientos normalizados de trabajo**

1. La estandarización de los procesos conlleva una mejora de la calidad de los resultados. Se debe contar para el área de elaboración y para productos citotóxicos, la disponibilidad de protocolos escritos sobre preparación, administración, extravasación, contaminación y eliminación de residuos.
2. Por tanto, las Unidades Centralizadas de Citostáticos deben disponer de procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que deben ser difundidos entre el personal adscrito a la Unidad. Es conveniente su actualización anual, y toda modificación debe comunicarse a las personas implicadas en el proceso.
3. Educación del personal sanitario: formación específica (preparación, dispensación, transporte, administración); información de nuevos citostáticos incluidos en la GFT; sesiones conjuntas con facultativos y enfermería.
4. Comprobación de las dosis prescritas: cálculo independiente por diferentes personas, límites de dosificación (dosis, tiempos, vías).
5. Estandarización de la prescripción: incluir datos de peso y/o superficie corporal, no emplear abreviaturas ni acrónimos, especificación del protocolo, fechas de prescripción y administración, indicar claramente si la dosis se prescribe por administración, día o ciclo completo así como el intervalo de dosificación y la vía, precaución en el uso de decimales y unidades de medida, etc.
6. Elaboración de las hojas de trabajo: doble chequeo, informatización.
7. Educación al paciente: información sobre el medicamento administrado, dosis habitual y prescrita, prevención y tratamiento de posibles efectos adversos.
8. Comunicación fluida entre los diferentes profesionales sanitarios implicados.
9. En definitiva, el establecimiento de PNTs que definan con claridad las fases, responsabilidades y actividades dentro del circuito resulta una vía efectiva para la prevención de los errores en quimioterapia. Es aconsejable que en la elaboración de estos procedimientos colabore un equipo multidisciplinar y que sean aprobados de forma institucional.

### **Control de calidad: aspectos técnicos**

La evaluación de la calidad de una Unidad Centralizada de preparación de citostáticos debe tener en cuenta:

1. Validación de la cabina de seguridad biológica: periodicidad anual (mínima) y siempre que cambie su localización:
  - a. Eficiencia del filtro HEPA y número de horas de trabajo.
  - b. Contaje de partículas no visibles.

- c. Mediciones anemométricas (medida trimestral de la velocidad del aire, medida en toda la superficie de flujo laminar).
  - d. Intensidad luminosa y nivel de ruido en la zona de trabajo.
  - e. Test de humo (verificación de la eficacia de la barrera de presión protectora y detección de posibles fu-gas en el filtro).
2. Revisión eléctrica (motores, componentes electrónicos).
  3. Control ambiental: evaluación cada 3-6 meses del contenido microbiano del ambiente.
  4. Revisión del funcionamiento de frigoríficos y congeladores.
  5. Revisión del funcionamiento de los sistemas de tratamiento del aire.
  6. Validación del procedimiento de trabajo aséptico: periodicidad semestral. Se realizará un test de simulación del proceso, siguiendo la misma técnica de una preparación normal, pero empleando como producto de trabajo un medio de cultivo microbiológico líquido, en el que se evaluará más tarde el crecimiento microbiano que en caso de no producirse indicará que la técnica de preparación empleada es aséptica y adecuada. Si tras la incubación se produce crecimiento será necesario volver a evaluar el proceso, establecer medidas correctoras y repetir el test. Otro tipo de test emplea en lugar de medios de cultivo, ampollas y viales que contienen una sustancia conocida medible y cuantificable fácilmente (fluoresceína), analizándose al final del proceso los guantes del manipulador y la superficie de la cabina.
  7. Validación del producto final: inspección visual, transparencia, ausencia de partículas y comprobación del color habitual de la mezcla final. Puesto que en la práctica habitual resulta imposible el control de calidad de cada preparación individual, deben establecerse alternativamente controles y simulaciones periódicas que garanticen la ausencia de partículas, contaminantes microbiológicos y pirógenos en las preparaciones elaboradas. Al partir de productos libres de pirógenos, estos deben lógicamente estar ausentes en la preparación final, siempre que no se produzca contaminación microbiana durante la manipulación.
  8. Control del personal manipulador: es aconsejable la existencia de un registro del tiempo de exposición del manipulador, fármacos que manipula, incidentes o exposiciones accidentales y medidas de precaución tomadas. La realización rutinaria de pruebas al personal manipulador resulta controvertida por la falta de selectividad de algunas de estas pruebas. Es recomendable el control analítico rutinario, con especial cuidado en las alteraciones que podrían derivarse del manejo de citostáticos (cutáneas, alérgicas, hepáticas, sanguíneas, etc.).
  9. De acuerdo con la política de cada institución, es aconsejable el registro y archivo durante un periodo de tiempo establecido (3-5 años) de los resultados de la evaluación y entrenamiento del personal encargado de la preparación, los controles de temperatura de frigoríficos y congeladores dedicados a almacén de medicamentos y mezclas finales que lo requieran, y los resultados de las validaciones de cabinas y controles microbiológicos.

### **2.3. Calidad del proceso: indicadores de calidad**

La realización de evaluaciones periódicas resulta imprescindible para hacer posible la comparación con los estándares establecidos. Respecto a estos estándares S.

Ibáñez et al. (1998) proponen en la Revista de Calidad Asistencial (Sociedad Española de Calidad Asistencial) los siguientes:

#### **CRITERIOS Y ESTÁNDARES EN LA MANIPULACIÓN DE CITOSTÁTICOS**

##### **1. Estructura**

1. Área de trabajo específica para la reconstitución de citostáticos (100%).
2. Cabina de flujo laminar vertical tipo II-B (100%).
3. Controles periódicos de los sistemas de protección (100%)

##### **2. Protección ambiental y del manipulador**

1. Normas de almacenamiento para evitar roturas (100%).
2. Protocolo de actuación en caso de contaminación por rotura (100%).
3. Manipulación en cabina de flujo laminar vertical tipo II.B (100%).
4. Protocolo de actuación en caso de derrame (100%).
5. Equipo de neutralización de derrames (80%).

##### **3. Técnica de preparación**

1. Normas de reconstitución de citostáticos (100%).
2. Normas de procedimiento de trabajo en cabina de flujo laminar vertical (100%).
3. El farmacéutico responsable revisará la prescripción (70%).
4. La preparación se realizará por personal cualificado, debidamente entrenado (100%).
5. Control de dosis y composición de las mezclas elaboradas (100%).
6. Cumplimiento de los requisitos de mezclas intra-venosas (100%).
7. Registro de los citostáticos preparados (100%).
8. Revisiones médicas periódicas de los manipuladores (100%).

##### **4. Utillaje**

1. Recipiente de recogida de restos de citostáticos en la campana (100%).
2. Guantes y batas adecuados para la protección del manipulador (100%).

##### **5. Tratamiento de residuos**

1. Sistema de recogida y tratamiento de residuos (100%).

##### **6. Dispensación de citostáticos**

1. Individualizada, etiquetada por paciente, dosis y vía de administración (100%).
2. Etiqueta identificativa de peligro (100%).
3. Protección durante el transporte para evitar roturas (100%).

En la guía para la evaluación y mejora de los Servicios de Farmacia Hospitalaria de España, el cual se puede consultar en la página web de la FEF, se definen para las diferentes áreas y subáreas de trabajo, tres niveles de complejidad creciente (nivel III, II y I). Para estos niveles se establecen a su vez una serie de puntos los cuales se agrupan en tres categorías ponderadas: (a, 45%) implantación, (b, 35%) actividad y (c, 20%) calidad. De esta forma la suma de los puntos conseguidos en cada ítem permite calcular una puntuación final en cada nivel, constituyendo un sistema de evaluación ponderada.

Dentro de la actividad Elaboración, en el área Citotóxicos se considera:

<b>TABLA IX</b>			
<b>GUÍA PARA LA EVALUACIÓN Y MEJORA DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA</b>			
	<b>Nivel III</b>	<b>Nivel II</b>	<b>Nivel I</b>
A (45%)	Existen normas escritas para la prescripción, preparación y administración de medicamentos citotóxicos, incluyendo normas escritas para las extravasaciones.	Existe un programa informativo que permite el registro de la prescripción de forma individualizada.	El programa informático permite integrar la preparación de citotóxicos en el perfil farmacoterapéutico del paciente.
	Existe una zona diferenciada para su preparación, siendo imprescindible una campana de flujo laminar vertical.	La preparación de los medicamentos citotóxicos para todos los pacientes dependientes del hospital está centralizada en el Servicio de Farmacia.	
	La preparación de los medicamentos necesarios para todos los pacientes dependientes del hospital está centralizada en el Servicio de Farmacia.		
B (35%)	Existe un registro manual de las preparaciones realizadas.	Los registros permiten la asignación de costos por centro de costo o GFH y paciente.	Los registros permiten la asignación de costos por GRD.
C (20%)	Se ha establecido un procedimiento de control y validación de todos los aparatos e instalaciones utilizadas.	Existen protocolos de administración de terapia coadyuvante, como mínimo en dos áreas farmacoterapéuticas en las que participa el Servicio de Farmacia.	El Servicio de Farmacia participa en el seguimiento clínico del paciente sometido a terapia con citotóxicos.

A partir de estos estándares de referencia, se establecerán unos indicadores de calidad que pueden ser:

### 1) Técnicos:

- a. Cumplimiento de la revisión de la preparación: Número de tratamientos revisados.
- b. Manipulación de citostáticos:
  - a. Número de citostáticos con la dosis correcta.
  - b. Número de citostáticos reconstituidos en el disolvente adecuado.
  - c. Número de citostáticos que cumplen los requisitos de mezclas intravenosas.
  - d. Número de citostáticos con la etiqueta debidamente cumplimentada.
  - e. Número de revisiones médicas periódicas de manipuladores.
- c. Estructura y vestuario:
  - a. Fecha y número de controles periódicos de cabina
  - b. Fecha y número de controles ambientales.
  - c. Número de revisiones del vestuario y material de protección utilizado.
- d. Dispensación y distribución.
  - a. Tiempo transcurrido desde la solicitud del tratamiento al Servicio de Farmacia y su dispensación.
  - b. Índice de errores en el envío de tratamientos (ubicación/servicio).
- e. Recogida y tratamiento de residuos:
  - a. Número de derrames correctamente tratados.
  - b. Número de citostáticos no utilizados devueltos a farmacia.

### 2) Terapéuticos:

- a. Programas específicos de atención farmacéutica en quimioterapia.
- b. Protocolos de terapia coadyuvante en los que colabora el Servicio de Farmacia.

Por último y en relación con la garantía de calidad son de especial interés:

1. Las ASHP Guidelines on Quality Assurance for Pharmacy-Prepared Sterile Products (4) publicadas por la American Society of Health-System Pharmacists en el año 2000 en la revista American Journal of Health-System Pharmacists y en la que clasifica los productos estériles en tres niveles de riesgo para al paciente, definiendo a continuación para los tres niveles estándares para políticas y procedimientos de trabajo, educación, entrenamiento y evaluación del personal, manipulación y almacenamiento dentro y fuera del Servicio de Farmacia, equipo y utillaje, técnicas asépticas de preparación, procesos de validación, etiquetado, caducidad, documentación y validación del producto final.
2. Quapos 2000: Quality Standars for the Oncology Pharmacy Service (13). Elaboradas por el grupo alemán de la ISOPP (International Society of Oncology Pharmacy Practitioners) y parte de la recientemente constituida ESOP (European Society of Oncology Pharmacy, delegación europea de la ISOPP), recoge estándares de calidad en relación con el personal, equipamiento, fabricación, validación de la técnica aséptica, colaboración con el servicio y unidades de Oncología y atención farmacéutica.

## DOCUMENTACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA UMIV

El farmacéutico responsable de la UMIV y preparación de citotóxicos debe emitir periódicamente un informe de actividad con el fin de reflejar la carga de trabajo, las características de las preparaciones llevadas a cabo, optimizar la utilización de recursos y la organización del trabajo.

Dicho informe debe reflejar diaria, mensual y anualmente los siguientes datos:

1. Número de mezclas diario y por grupos de aditivos (antibióticos, citotóxicos, otros medicamentos).
2. Número total de mezclas, media diaria y máximo diario.
3. Número de mezclas y pacientes por servicio, indicando tipo de asistencia (ambulatorio o ingresado).
4. Número total de pacientes atendidos y por tipo de mezcla.
5. Número de ciclos de quimioterapia preparados por Servicio y por tipo de asistencia del paciente (ingresado, ambulatorio).

**Artículo 2º**—El Ministerio de Salud velará por la correcta aplicación del presente Manual. Al amparo de las disposiciones contenidas en el artículo 106 de la Ley General de Salud, los medicamentos mencionados en el Manual de Normas para el Tratamiento de Cáncer en Costa Rica, que no se encuentren debidamente registrados ante el Ministerio de Salud, no podrán ser prescritos por los profesionales en medicina.

Los servicios públicos de salud deberán utilizar prioritariamente los medicamentos indicados en el Formulario Terapéutico Nacional y salvo casos excepcionales se podrá acceder al uso de medicamentos no inscritos en el mismo, cumpliendo con la normativa vigente para ese particular.

*(Así reformado por el artículo 1º del decreto ejecutivo N° 32897 del 5 de diciembre del 2005)*

**Artículo 3º**—Rige a partir de su publicación.

Dado en la Presidencia de la República.—San José, a los dieciocho días del mes de julio del dos mil cinco.

ABEL PACHECO DE LA ESPRIELLA.—La Ministra de Salud, Dra. María del Rocío Sáenz Madrigal.—1 vez.—(D3650-80769).

*Publicado en el Alcance N° 38 a La Gaceta N° 198 del viernes 14 de octubre del 2005.*



Imprenta Nacional  
Editorial Digital

¡Vale  
a comprar  
el Libro!



¿Para qué?  
Mejor lo descargamos Gratis  
En la Editorial Digital  
de la Imprenta Nacional



¡Los libros de  
la Escuela y el Cole...

...ahora son GRATIS!



en

EDIN



¿Y qué es EDIN?

EDIN son las siglas de  
Editorial Digital de la Imprenta Nacional



...  
¿para qué sirve?

En EDIN encontramos libros  
en formato digital.  
Podemos leerlos en línea  
a través de cualquier  
dispositivo móvil o la compu.



Y LO MEJOR

GRATIS  
DESCARGAR



Lic. Alexandra Meléndez Calderón, Presidenta.

Dr. Emilio Meléndez Flores, Director.

Sr. Jorge Luis Vargas Espinoza, Director.

Sr. Vinicio Piedra Quesada, Director Ejecutivo.

**Grupo asesor:**

Periodista Jacqueline Cubillo Fernández.

Ing. Juan José Marín Herra.

Lic. Luis Alonso Alfaro Sibaja.

Lic. José Abel Alvarado Cordero.

Sr. Gabriel Len Ruiz.

*Lectura, Educación y Cultura... para todos.*



Imprenta Nacional  
Editorial Digital

[www.imprentanacional.go.cr](http://www.imprentanacional.go.cr)

COSTA RICA