

Cáncer de Primario Desconocido

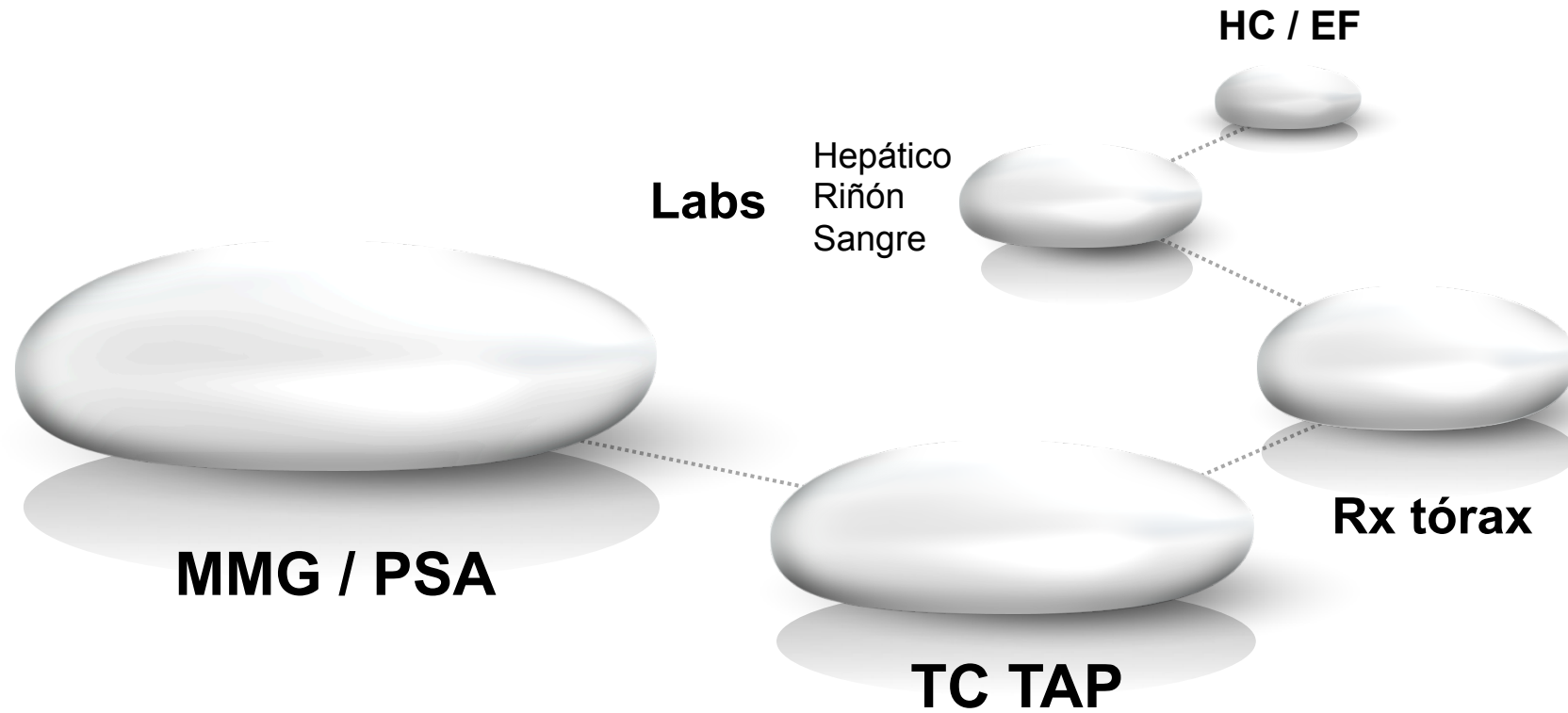
CUP (Carcinoma of Unknown Primary Site): Malignidad (usualmente epitelial) confirmada histológicamente en la que no se logra establecer el sitio primario a pesar de la investigación apropiada

CUP

- Dentro de los 10 diagnósticos oncológicos más frecuentes
- 3-5% de las neoplasias malignas
- Excluyen
 - Linfomas
 - Melanomas
 - Sarcomas

Cáncer de Primario Desconocido

Investigación básica



Cáncer de Primario Desconocido

▪ Mecanismo

- Desconocido
 - 1º demasiado pequeño
 - 1º controlado por el organismo

▪ Biología

- No consistente
- Inespecífica
- Anormalidades en cromosoma 1 y 12
- Aneuploidia (70%)
- Expresión aumentada de:
 - Ras, bcl-2, Her-2, p53

Cáncer de Primario Desconocido

■ Evaluación clínica

- Cirugías previas
- Historia familiar
- Examen rectal
- Examen ginecológico
- Examen de mama
- Desempeño
- Nutrición
- Comorbilidades

■ Marcadores tumorales

- Inespecíficos
 - CEA, Ca 19-9, Ca 15-3, Ca 125
 - PSA
 - Hombres con metástasis óseas blásticas (Ca próstata)
 - AFP/Beta hCG
 - Hombres con tumores indiferenciados de la línea media (Tumor germinal)

Cáncer de Primario Desconocido

■ Imágenes

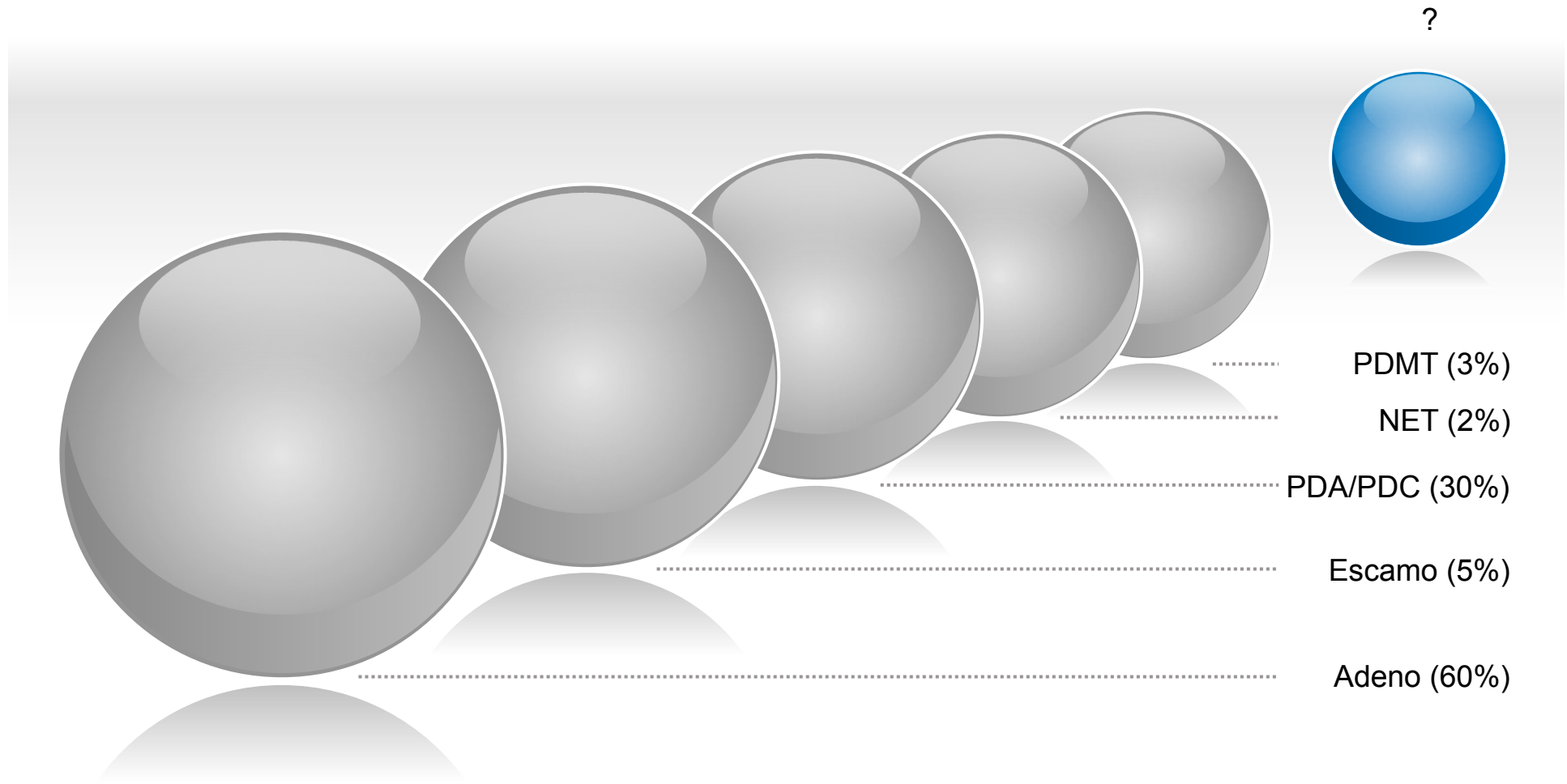
- Rayos X de tórax (?)
- CT TAP
 - Detecta 1o en 20-35%
- PET-CT
 - Útil si CUP potencialmente resecable
- Mujer, metástasis axila
 - MMG / Eco mamaria
 - MRI mama, si negativos

■ Imágenes

- Metástasis cervicales
 - CT / MRI
 - Endoscopia triple
 - Laringoscopia
 - Broncoscopia
 - Endoscopia digestiva superior
 - Amigdalectomía (?)
 - PET-CT
 - Identifica primario en 21-30%

Cáncer de Primario Desconocido

Diagnóstico histológico



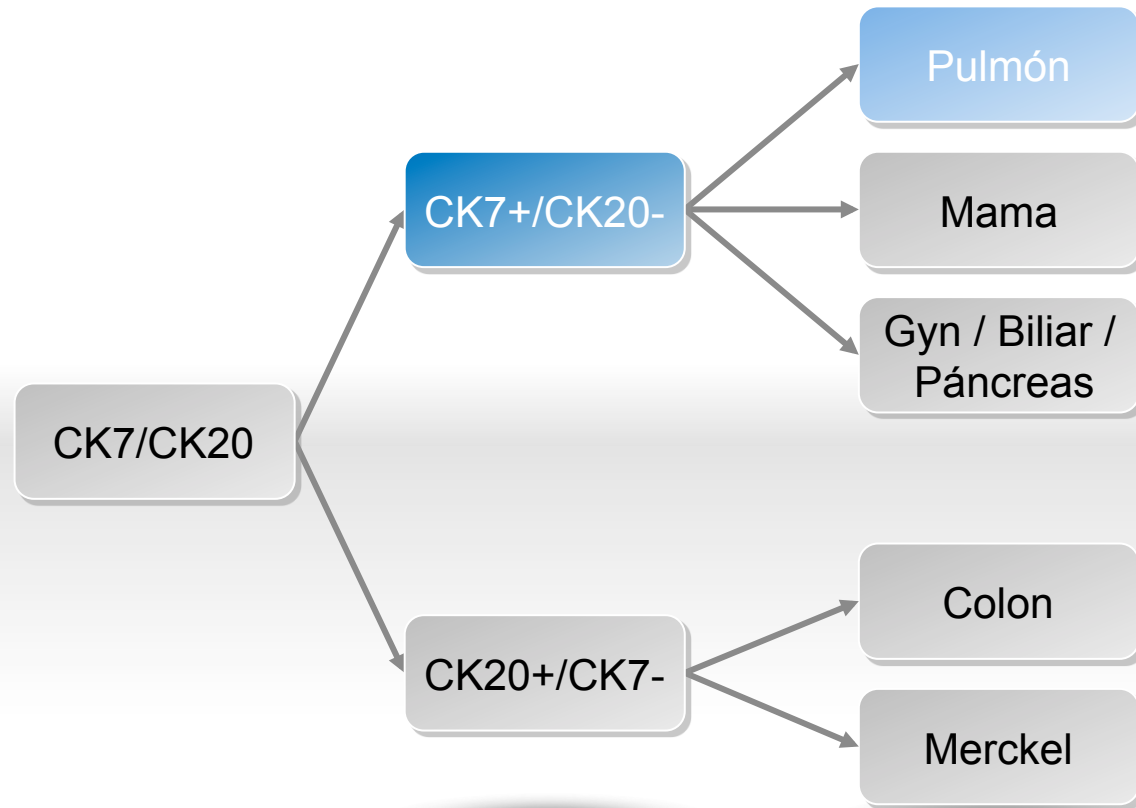
PDA: Adenocarcinoma pobremente diferenciado; PDC: Carcinoma pobremente diferenciado; NET: Tumor neuroendocrino; PDMT: Tumor maligno indiferenciado

Cáncer de Primario Desconocido

Inmunohistoquímica

Otros

- CK20+/CK7+ no descarta sino colon, frecuente en tumores uroteliales
- TTF-1: Pulmón, tiroides
- Calretinina/WT-1: Mesotelioma
- Proteína fibrosa cística: Mama
- Receptores de estrógeno y progesterona: Mama
- PSA: próstata
- Tiroglobulina: Tiroides
- Cromogranina/Sinaptofisina: Neuroendocrinos
- HMB-45 / S100: Melanoma
- Antígeno común leucocitario (CLA): neoplasias linfoides



Cáncer de Primario Desconocido

■ Pronóstico

- Desempeño
- Número de sitios
- Deshidrogenasa láctica
- Respuesta al tratamiento

■ Subgrupos

- Favorables
 - Mujer + Metástasis axilares
 - Mujer + Carcinoma Peritoneal
 - Varón + Tumor línea media
 - Carcinoma neuroendocrino
 - Carcinoma escamocelular cervical
 - Metástasis solitarias
 - Varón + Lesiones óseas blásticas
- CUP Diseminado

Cáncer de Primario Desconocido

■ Subgrupos

- Mujer + Metástasis axilares
- Mujer + Carcinoma Peritoneal
- Varón + Tumor línea media
- Carcinoma neuroendocrino
- Carcinoma escamocelular cervical
- Metástasis solitarias
- Varón + Lesiones óseas blásticas

■ Enfoque

- Como Ca mama estadio II/III
- Como Ca ovario estadio III
- Como Tumor Germinal
- Como carcinoide o SCLC
- Como carcinoma de cabeza y cuello estadio IVA
- Considerar cirugía o RT
- Como Ca próstata metastásico, RT según necesidad

Cáncer de Primario Desconocido

■ Diseminado

- Mal pronóstico
 - Metástasis hígado
 - Metástasis cerebral
 - Metástasis adrenal
- Quimioterapia vs Cuidado paliativo
 - Depende del desempeño
 - Supervivencia mediana 6-11 meses, aprox. con tratamiento

■ Quimioterapia 1a. línea

- Carboplatino + Paclitaxel + Etopósido
 - RR: 45%
 - » Greco, Seminar Oncol. 1997
- Cisplatino + Gemcitabina
 - RR: 55%
 - » Culine, JCO, 2004
- Erlotinib + Bevacizumab
 - RR: 8%, SD: 59%

– Quimioterapia 2a. línea

- Gemcitabina
 - RR: 8%
 - » Varadhachary

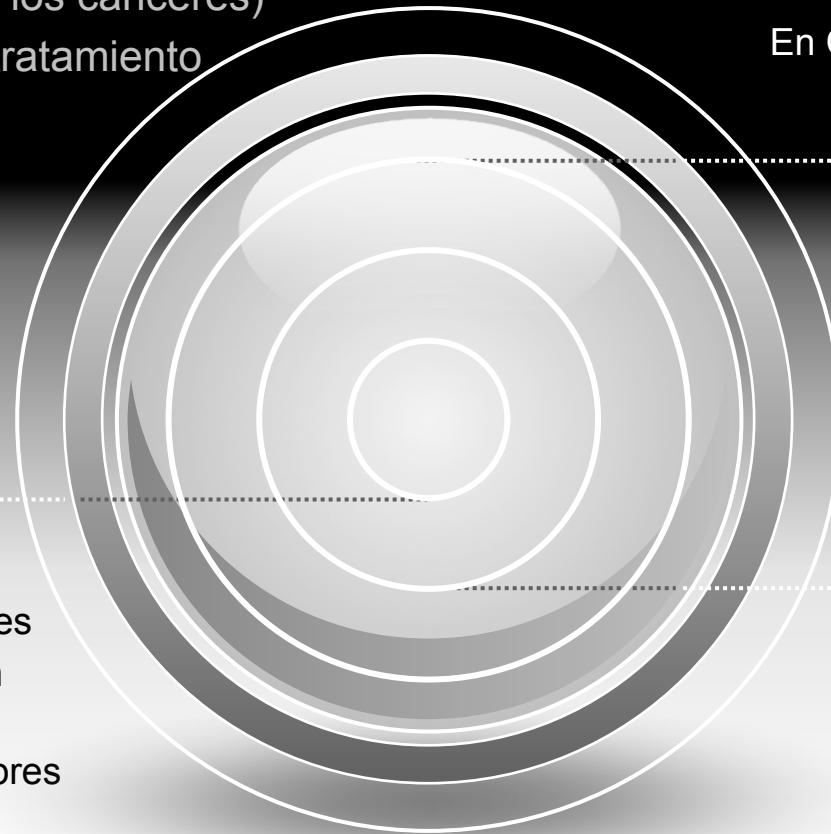
Cáncer de Primario Desconocido

Mensajes esenciales

No es TAN raro (3-5% de los cánceres)
Susceptible a enfoque y tratamiento

Tratamiento

Guiado por patrones
En CUP diseminado: QT paliativa



Patrones

Metástasis axilares en mujeres
Carcinomatosis peritoneal en mujeres
Metástasis blásticas en hombres
Tumores de la línea media
Entre otros.

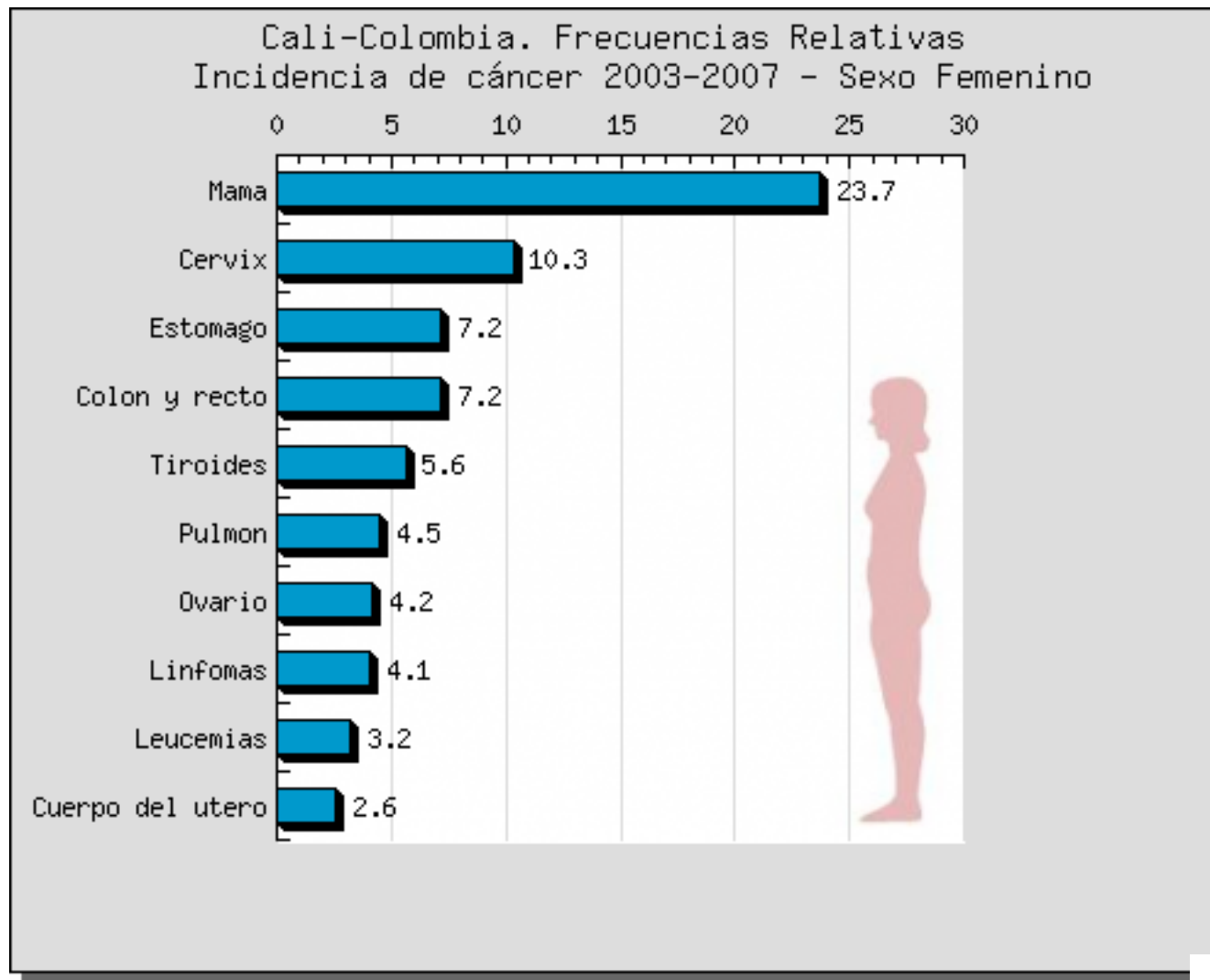
Integrar

Clínica
Imágenes
Patología

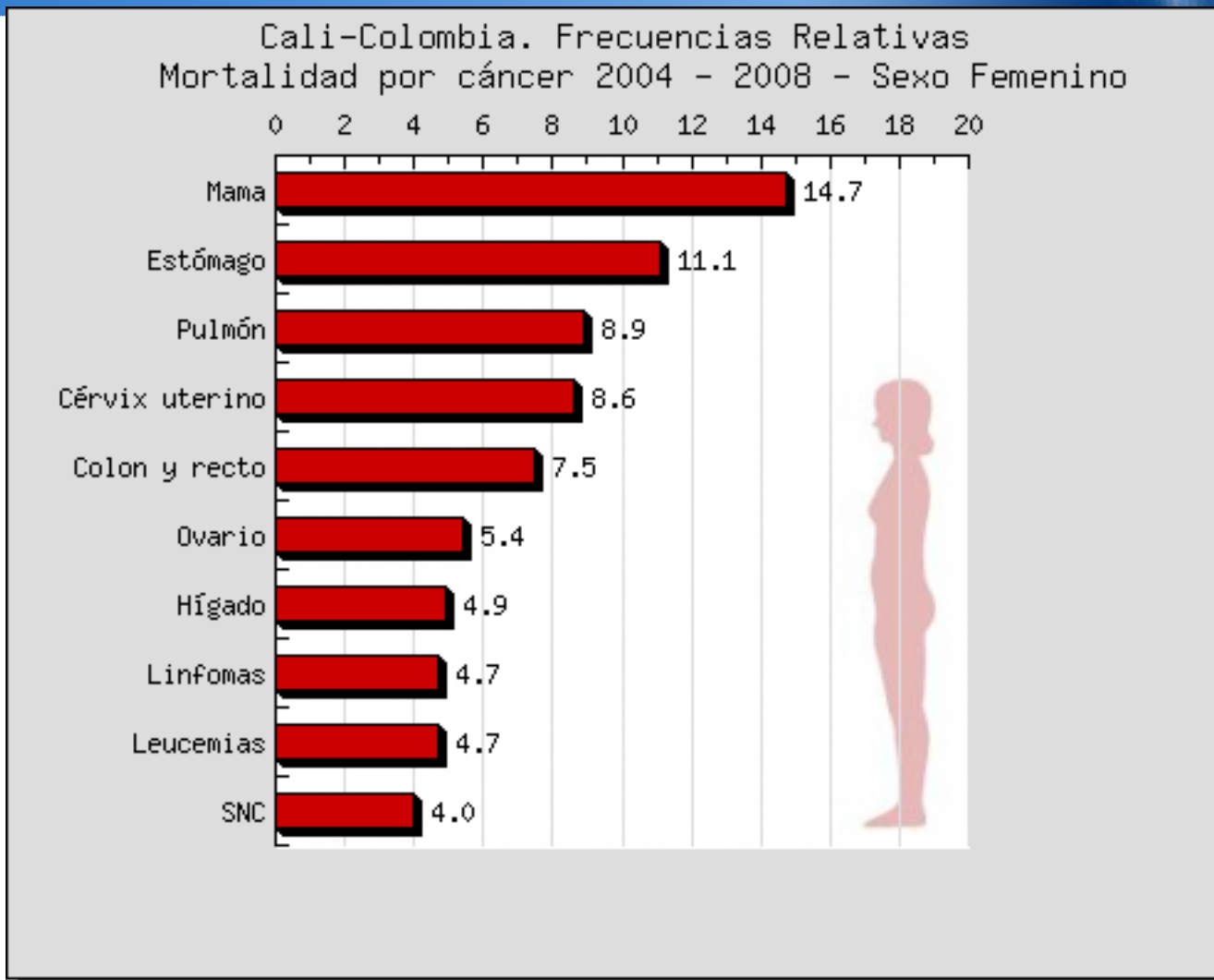


Cáncer del pulmón / Próstata y De primario desconocido

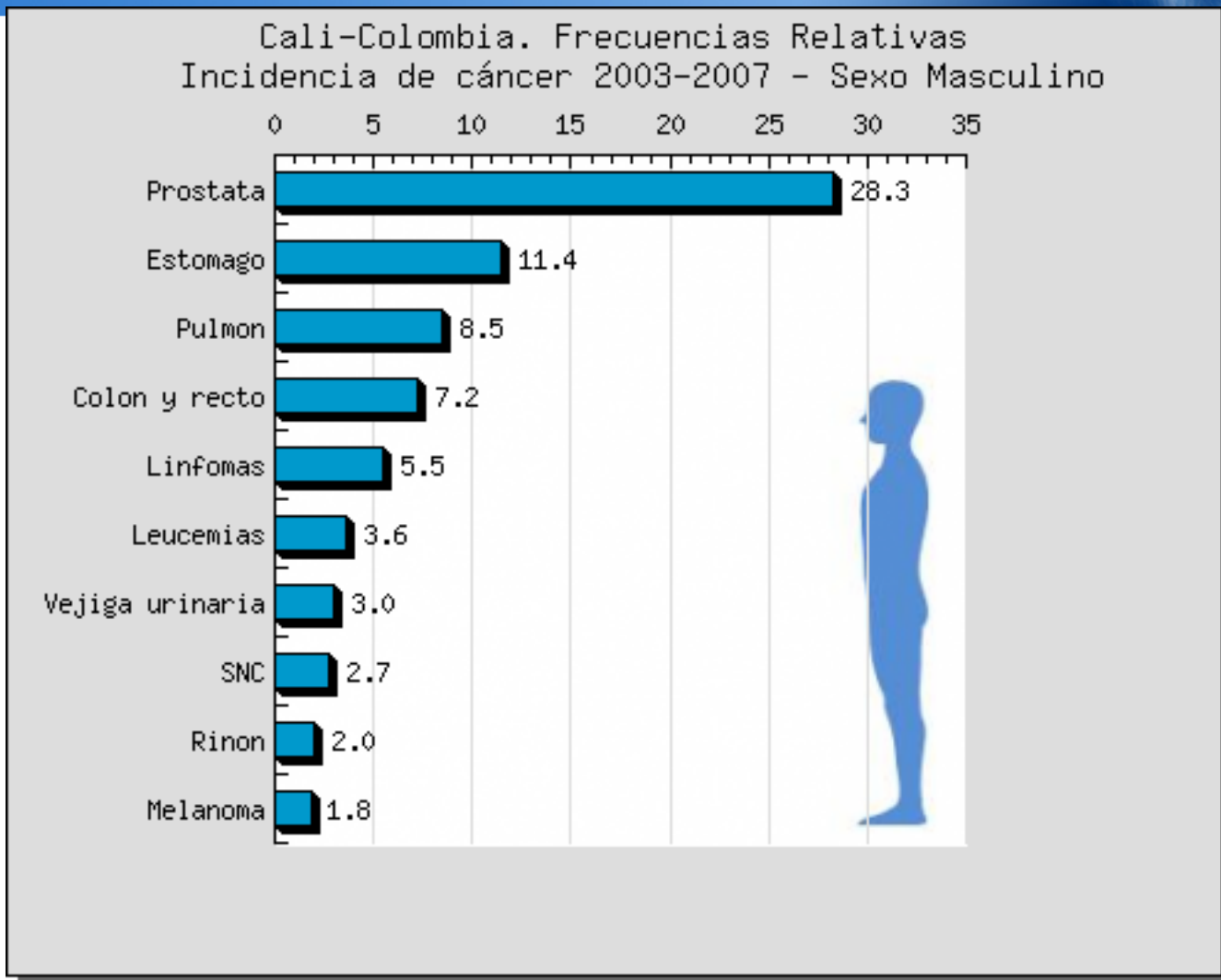
Incidencia de cáncer en Colombia – Sexo Femenino



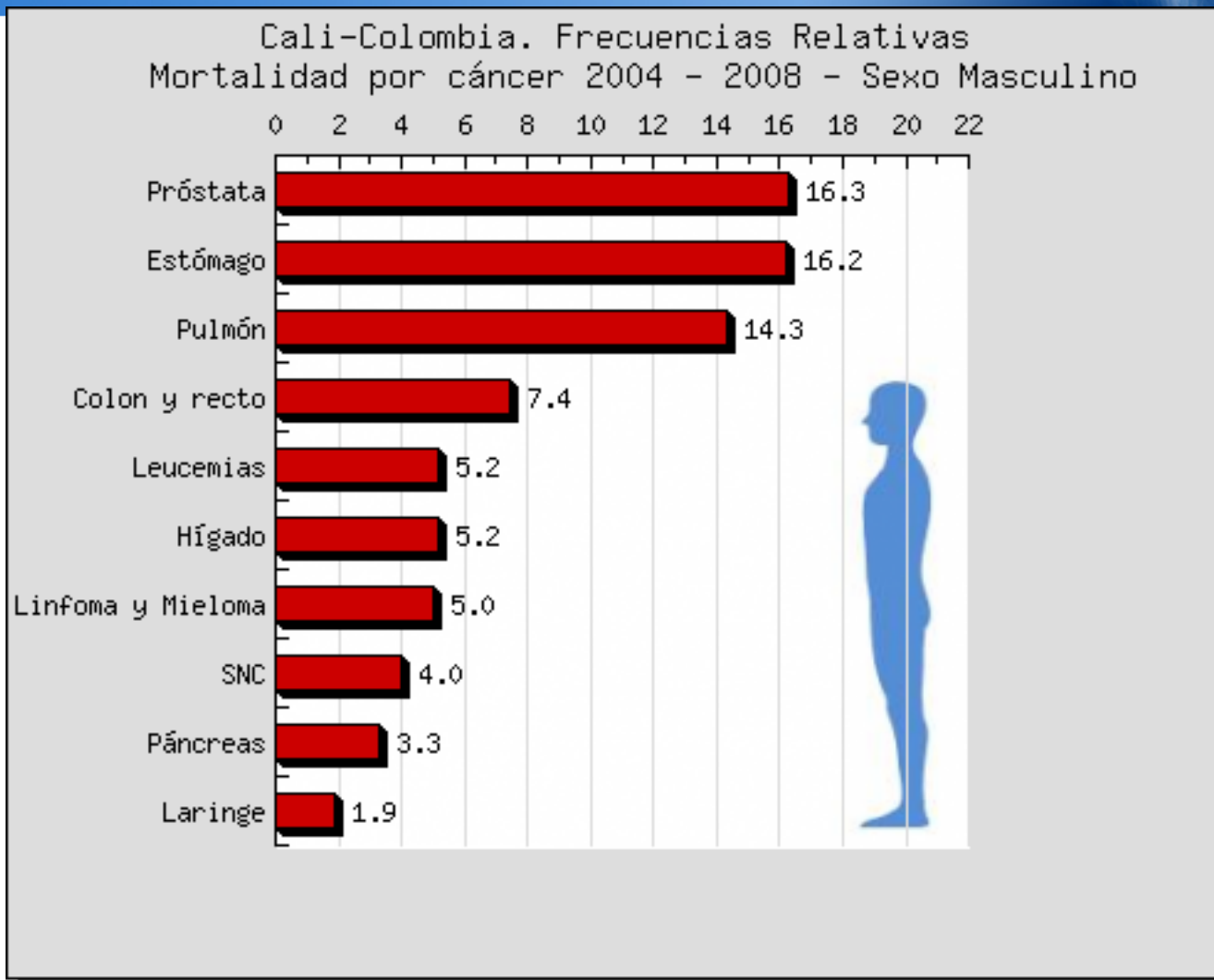
Mortalidad por cáncer en Colombia – Sexo Femenino



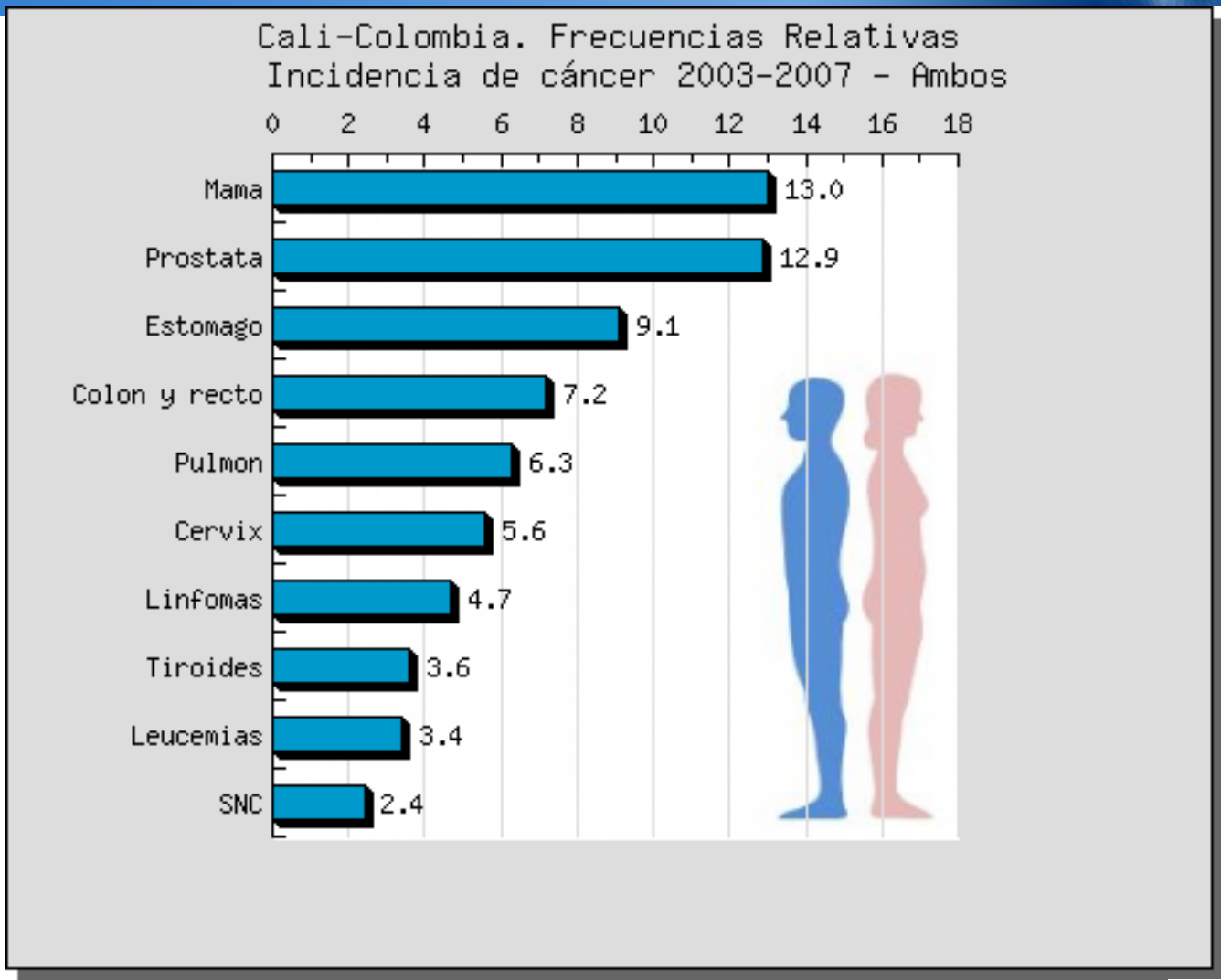
Incidencia de cáncer en Colombia – Sexo Masculino



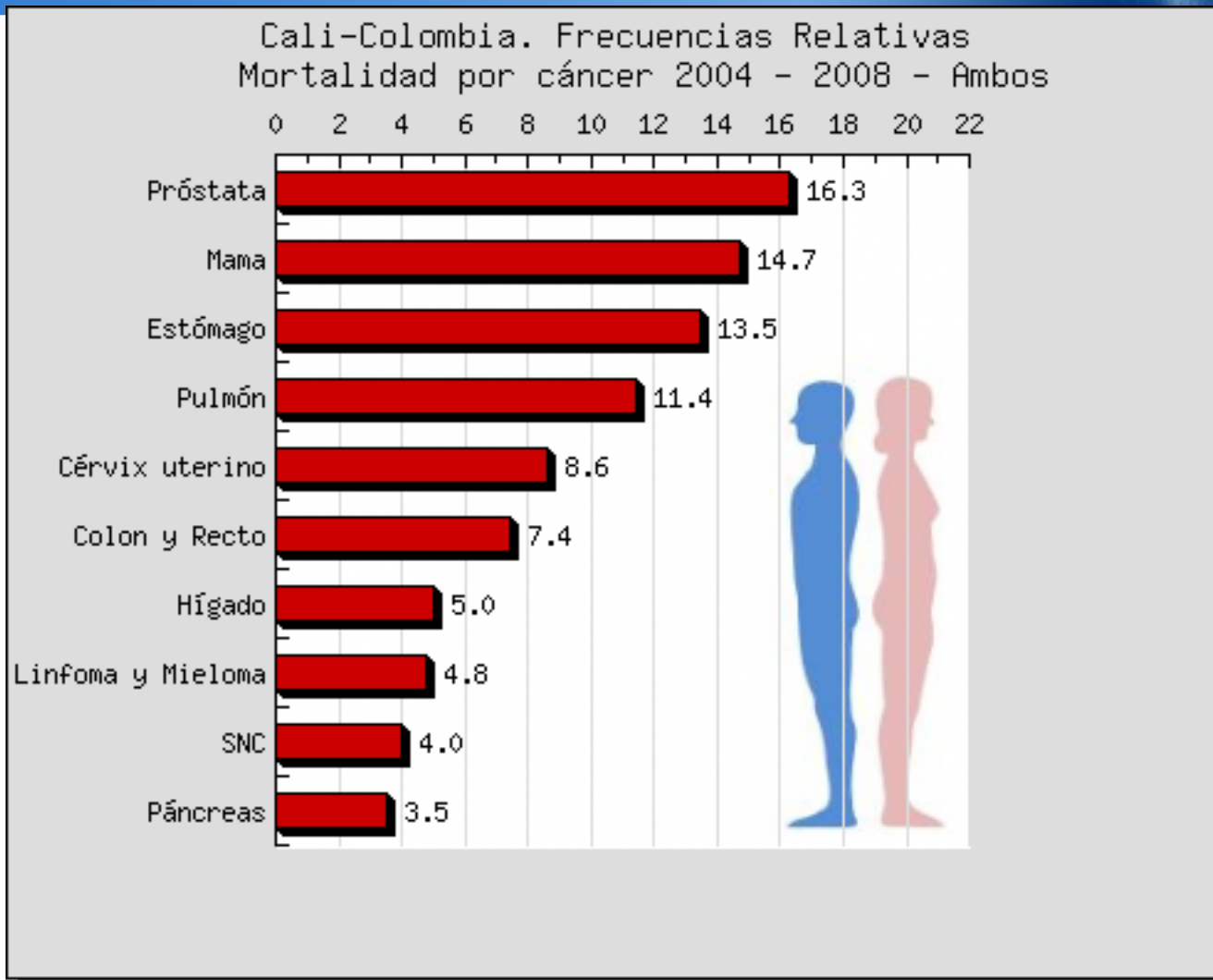
Mortalidad por cáncer en Colombia – Sexo Masculino



Incidencia de cáncer en Colombia



Mortalidad de cáncer en Colombia





- **Factores de riesgo (Riesgo relativo RR)**
 - **87% asociados a tabaquismo.**
 - 1 paquete por día incrementa el RR a 20.
 - El riesgo alto asociado al tabaquismo persiste aún después de cesar el hábito, aunque disminuye dramáticamente después de 5 años de abstinencia.
 - 10% de los fumadores desarrollan carcinoma broncogénico
 - **Otros factores de riesgo incluyen:**
 - Exposición a asbesto, radón y materiales radiactivos

Tabaquismo y cáncer del pulmón

- **Tasa de mortalidad en fumadores**

- 0.96/1000/año

- **Tasa de mortalidad en no fumadores**

- 0.07/1000/año

- **Prevalencia de fumadores**

- 56%

- **Tasa de mortalidad**

- 0.56/1000/año

- **Riesgo atribuible**

- 0.89/1000/año

- **Riesgo relativo**

- 13.7

- **Riesgo atribuible poblacional**

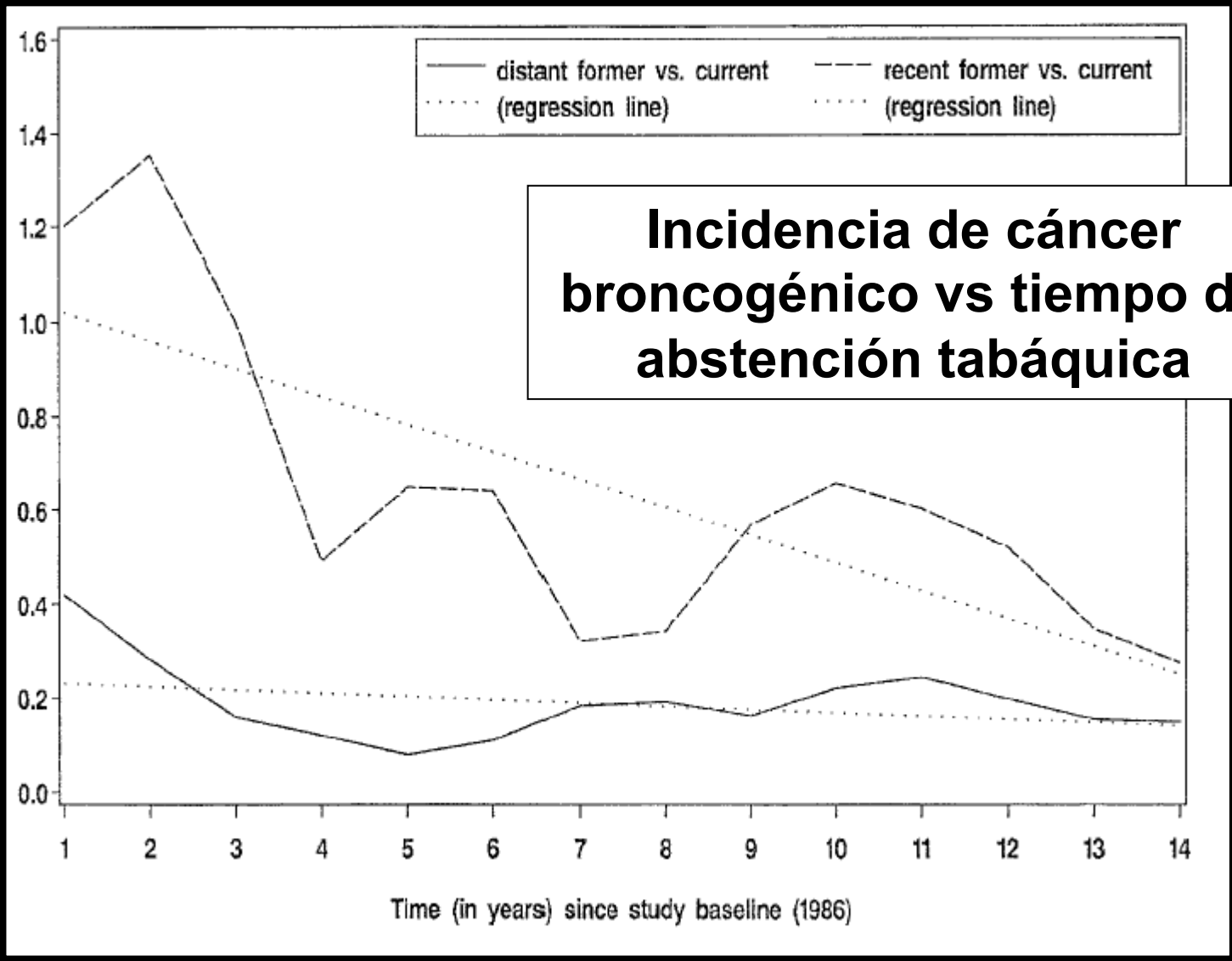
- 0.5/1000/año

- **Fracción atribuible poblacional**

- 0.89

- Riesgo absoluto: Incidencia en un grupo inicialmente sin la enfermedad
- Riesgo atribuible: Incidencia atribuible a la exposición
- Riesgo relativo: Cuántas veces más riesgo tienen los expuestos sobre los no expuestos
- Riesgo atribuible poblacional: Incidencia en una población, asociado a la prevalencia de un riesgo
- Fracción atribuible poblacional:

Doll R, Hill AB. Mortality in relation to smoking; ten year's observation of British doctors. Br Med J 1964;1:1399-1410 & 1460-1467





Alquitrán

The diagram features a blue header with a background image of an iceberg. The visible tip of the iceberg is labeled 'Alquitrán', while the much larger submerged part represents the underlying genetic factors. Arrows point from the 'Alquitrán' box to two categories: 'Oncogenes' and 'TSG'.

Oncogenes

ras

myc

telomerasa

her2/neu

EGFR

TSG

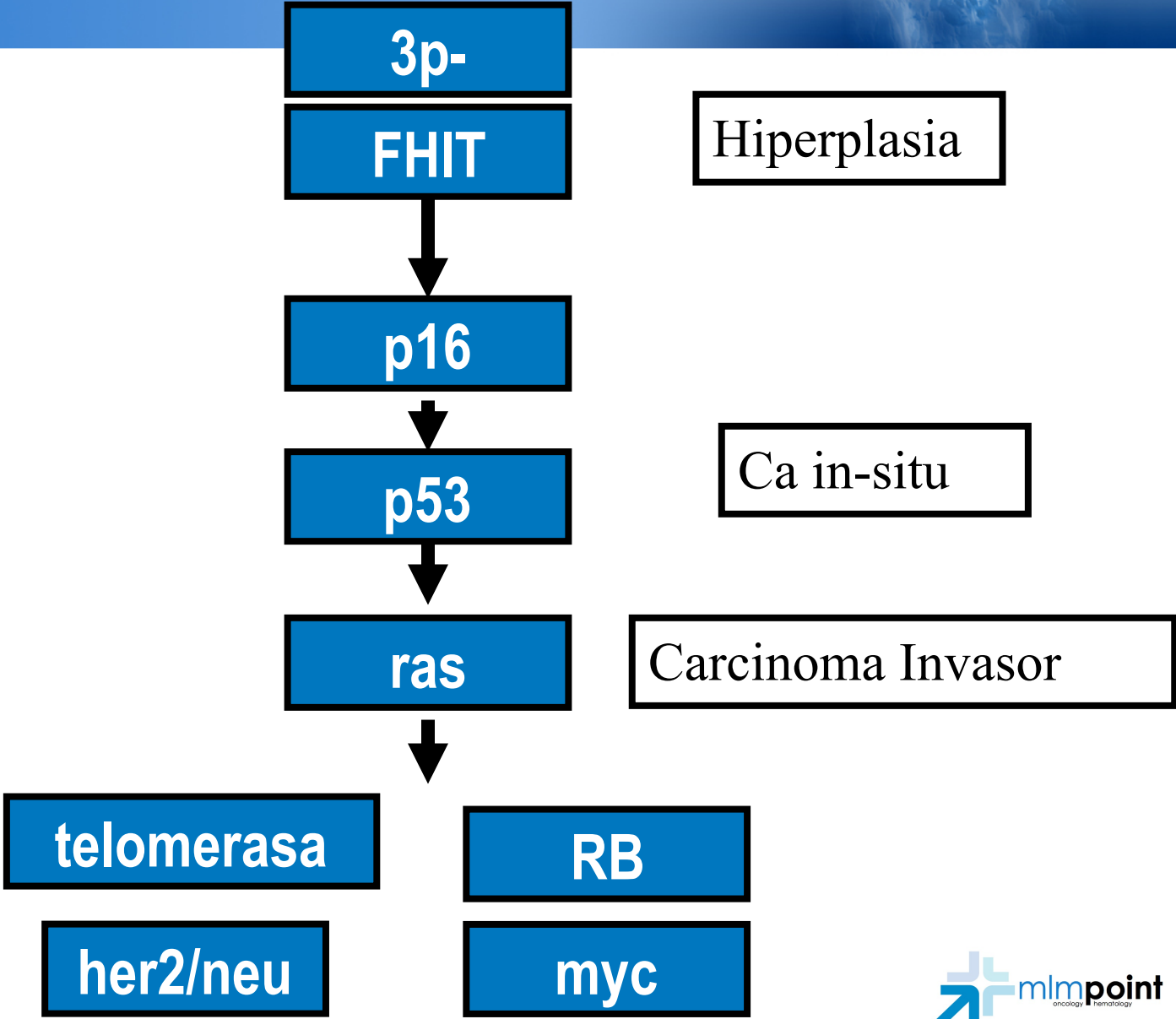
FHIT

RB

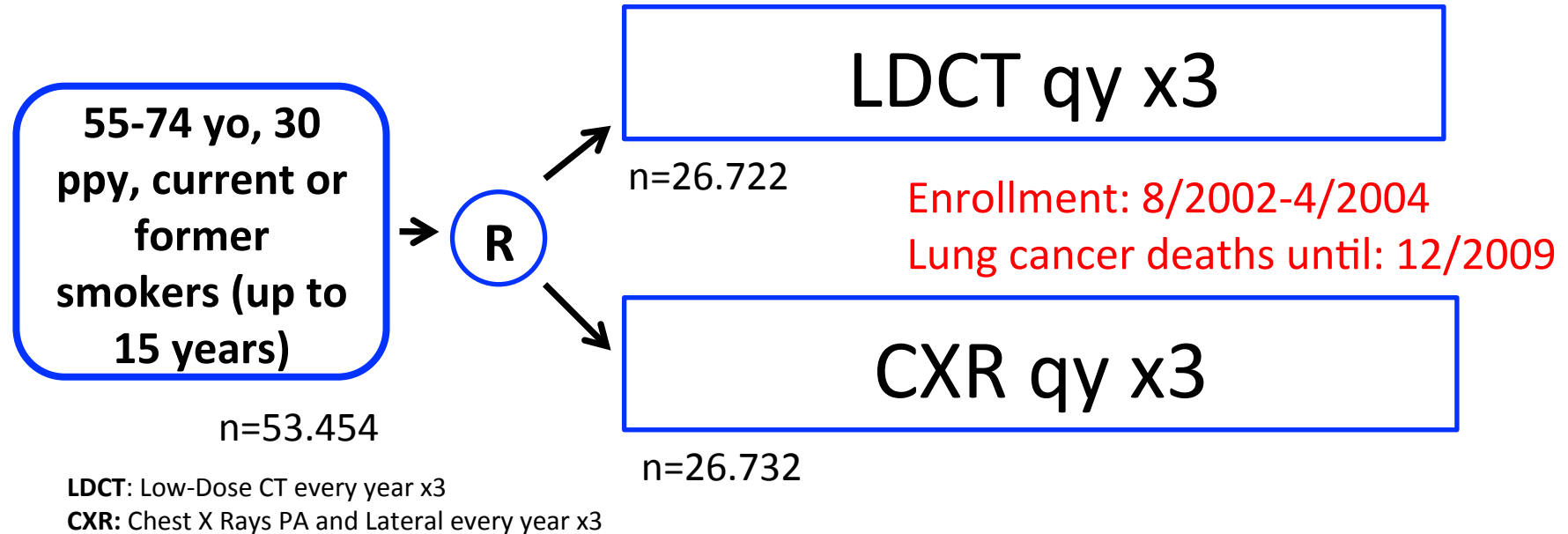
p53

p16

3p-



Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening



Variable	LDCT	CXR	Rate ratio
+ Screening	24.2%	6.9%	
False positive	96.4%	94.5%	
LC detection*	645 (n=1060)	572 (n=941)	1.13 (1.03-1.23,)
LC Mortality*	247	309	

LC: Lung cancer; * per 100.000 person/years

LDCT decreases lung cancer mortality by 20% (95%CI: 6.8-26.7, p=0.004) in High-Risk patients



■ Tamizaje

- La ACS recomienda tamizaje para sujetos de alto riesgo con Tomografía Computada de Baja Dosis (LDCT)

Cáncer del pulmón

Remisión inmediata

Remita en forma inmediata a pacientes con:

- Signos o síntomas de síndrome de vena cava superior (Edema de cabeza y cuello con presión venosa yugular aumentada)
- Estridor

Remisión urgente

Remita en forma urgente pacientes con:

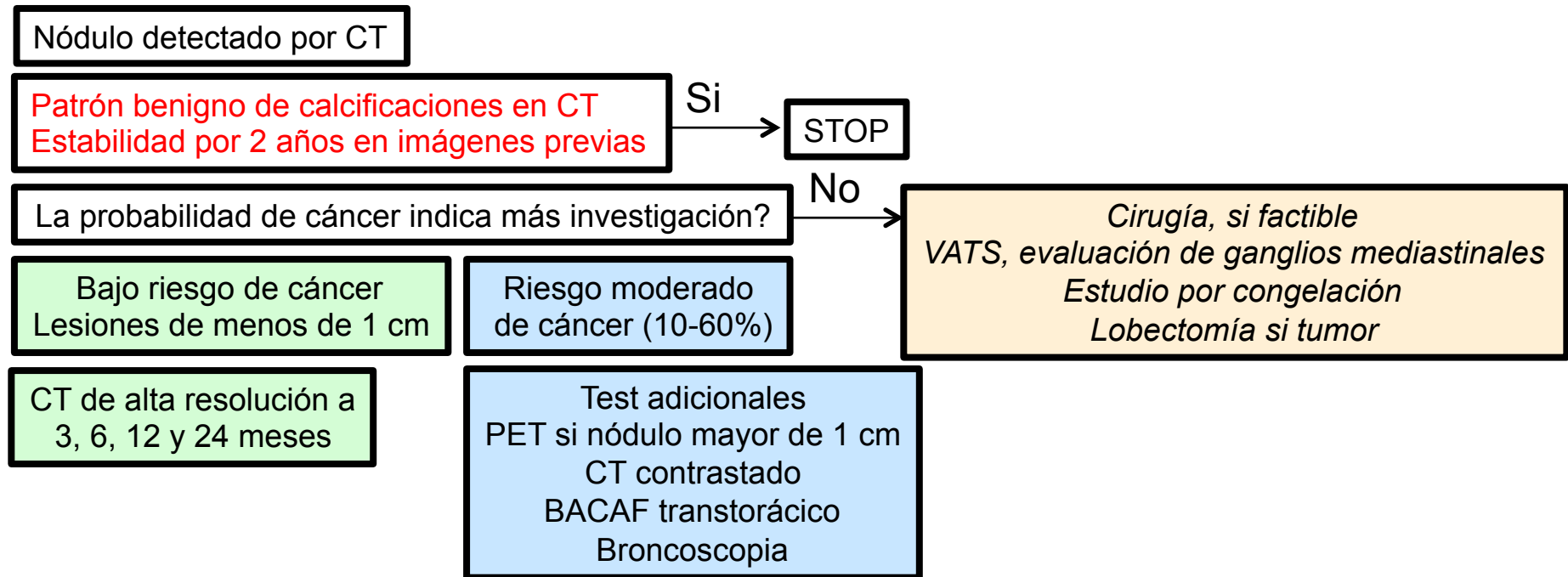
- Hemoptisis persistente en >40 años, fumadores y exfumadores
- Rayos X de tórax sugestivos de cáncer del pulmón incluyendo derrame pleural o consolidación de resolución lenta
- Pacientes con alta sospecha de cáncer del pulmón con rayos X de tórax normales
- Paciente con historia de exposición a asbesto con síntomas recientes de dolor de pecho, disnea o síntomas constitucionales no explicados con rayos X de tórax que son sugestivos de neoplasia (derrame pleural, masa, opacidades, etc)

Rayos X de tórax urgentes

Remita para Rayos X de tórax URGENTES (resultados deben ser evaluados en < 5 días) a todos los siguientes pacientes:

- Hemoptisis
- No explicados (>3 semanas):
 - Dolor torácico o de hombro
 - Disnea
 - Pérdida de peso
 - Hallazgos físicos torácicos
- Ronquera o disfonía
- Uñas en vidrio de reloj
- Adenopatías cervicales o supraclaviculares.
- Tos
- Hallazgos sugestivos de enfermedad metastásica (i.e. metástasis cerebrales, óseas, hepáticas o cutáneas)
- Cambios no explicados en los síntomas respiratorios en pacientes con enfermedad pulmonar crónica

Nódulo pulmonar solitario



Signos y síntomas de presentación de cáncer de pulmón

- **Tos (8-75%)**
- **Pérdida de peso (0-68%)**
- **Disnea (3-60%)**
- **Dolor de pecho (20-49%)**
- **Hemoptisis (6-35%)**
- **Dolor óseo (6-25%)**
- **Clubbing (0-20%)**
- **Fiebre (0-20%)**
- **Debilidad (0-10%)**
- **SVCO (0-4%)**
- **Disfagia (0-2%)**
- **Sibilancias o estridor (0-2%)**

Signos y síntomas sugestivos de enfermedad metastásica



- Pérdida de más de 5 kilogramos
- Dolor esquelético focal
- Cefalea, síncope, convulsiones, debilidad de extremidades, alteraciones del sensorio
- Linfadenopatía
- Ronquera
- SVCO
- Hepatomegalia
- Signos neurológicos focales, papiledema
- Masa de tejidos blandos
- Hematocrito menor de 40%/35%
- Elevación de las fosfatasas alcalinas, AST, ALT y Ca

■ Tumor

- Tos
- Disnea
- Hemoptisis
- Pneumonía postobstructiva
- Dolor torácico – compromiso pleura parietal
- Compromiso del ápex
 - Dolor en hombro
 - Plexopatía braquial
 - Síndrome de Horner

■ Compromiso mediastinal

- Ronquera
- Síndrome de vena cava superior
- Elevación del hemidiafragma
- Disfagia
- Tamponamiento cardíaco

■ Metástasis a distancia

- Cerebro
- Pleura
- Hueso
- Hígado
- Adrenales
- Pulmón contralateral

Presentación Cáncer del Pulmón

• **Síndromes paraneoplásicos**

- Osteoartropatía pulmonar hipertrófica
- Hipercalcemia (Escamocelular)
- Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
- Síndrome de Cushing
- Sistema nervioso
 - Presentation with symptoms related to a paraneoplastic
 - Encefalomiелitis
 - Neuropatía sensoria subaguda
 - Opsoclonus
 - Mioclonus
 - Neuropatía sensorial
 - Encefalopatía límbica
 - Síndrome de Eaton-Lambert

• **Sistémicos**

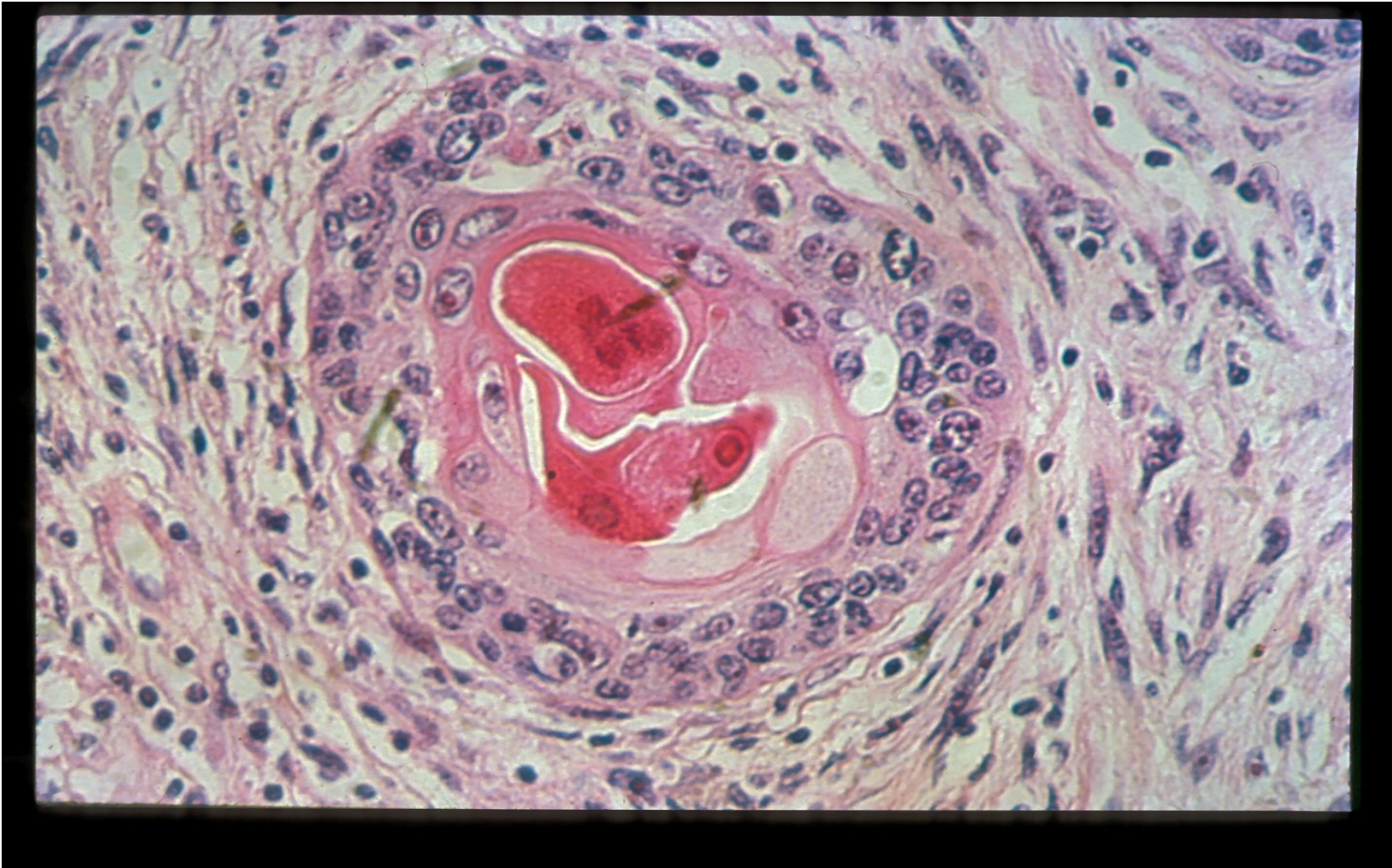
- Anorexia
- Pérdida de peso
- Debilidad
- Fatiga
- Hipercoagulabilidad
- Dermatomiositis

Presentación Cáncer del Pulmón

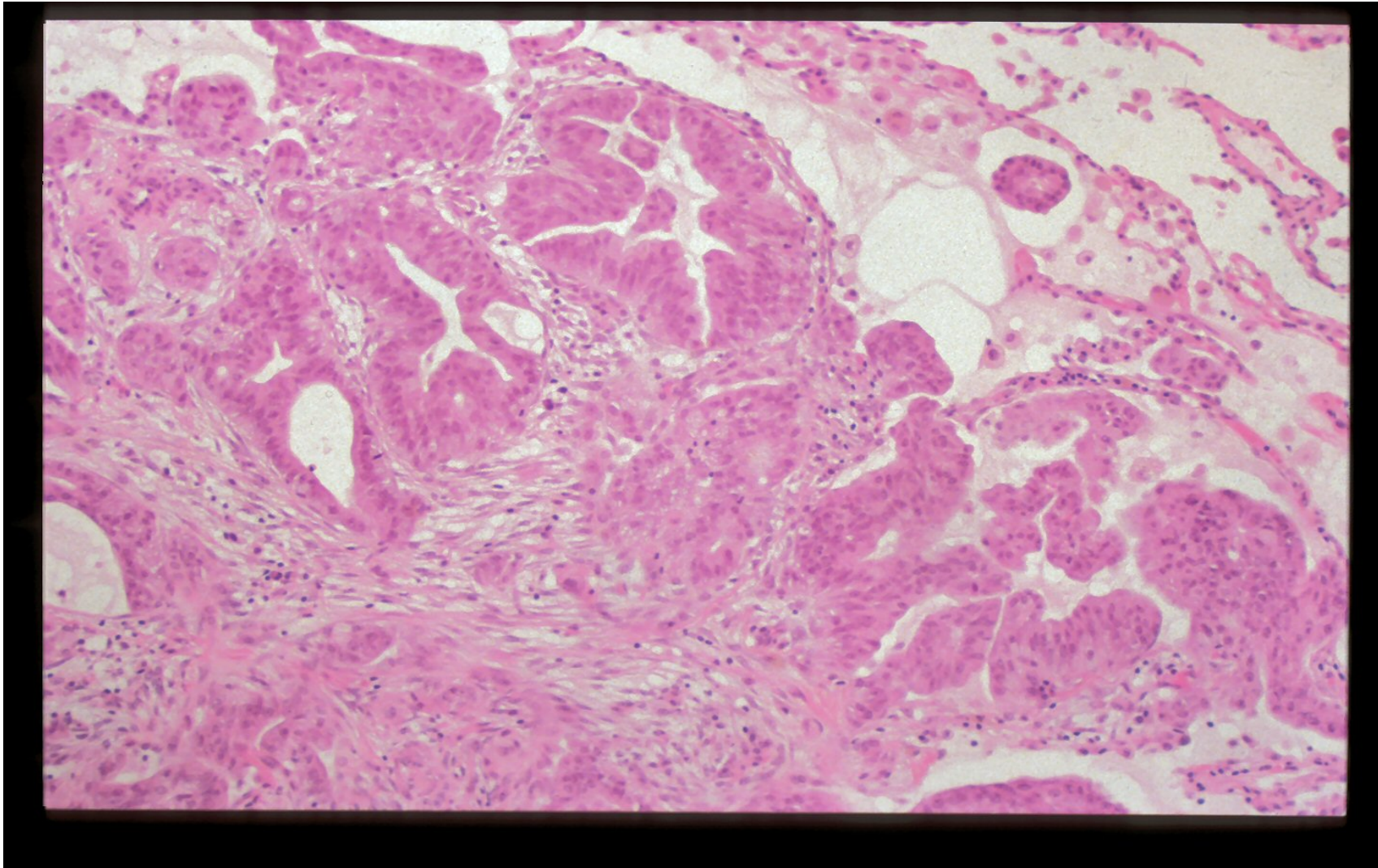
NSCLC

- **Diagnóstico**
 - Biopsia transbronquial,
 - Biopsia guiada por tomografía,
 - Biopsia obtenida por mediastinoscopia,
 - Toracotomía
- **Patología**
 - Adenocarcinoma (40%),
 - Carcinoma escamocelular (30%),
 - Carcinoma de célula grande (10-15%),
 - Célula grande neuroendocrino
 - Carcinoide
- **Patrones de diseminación**
 - Hueso,
 - Hígado,
 - Cerebro,
 - Pulmón,
 - Adrenales.

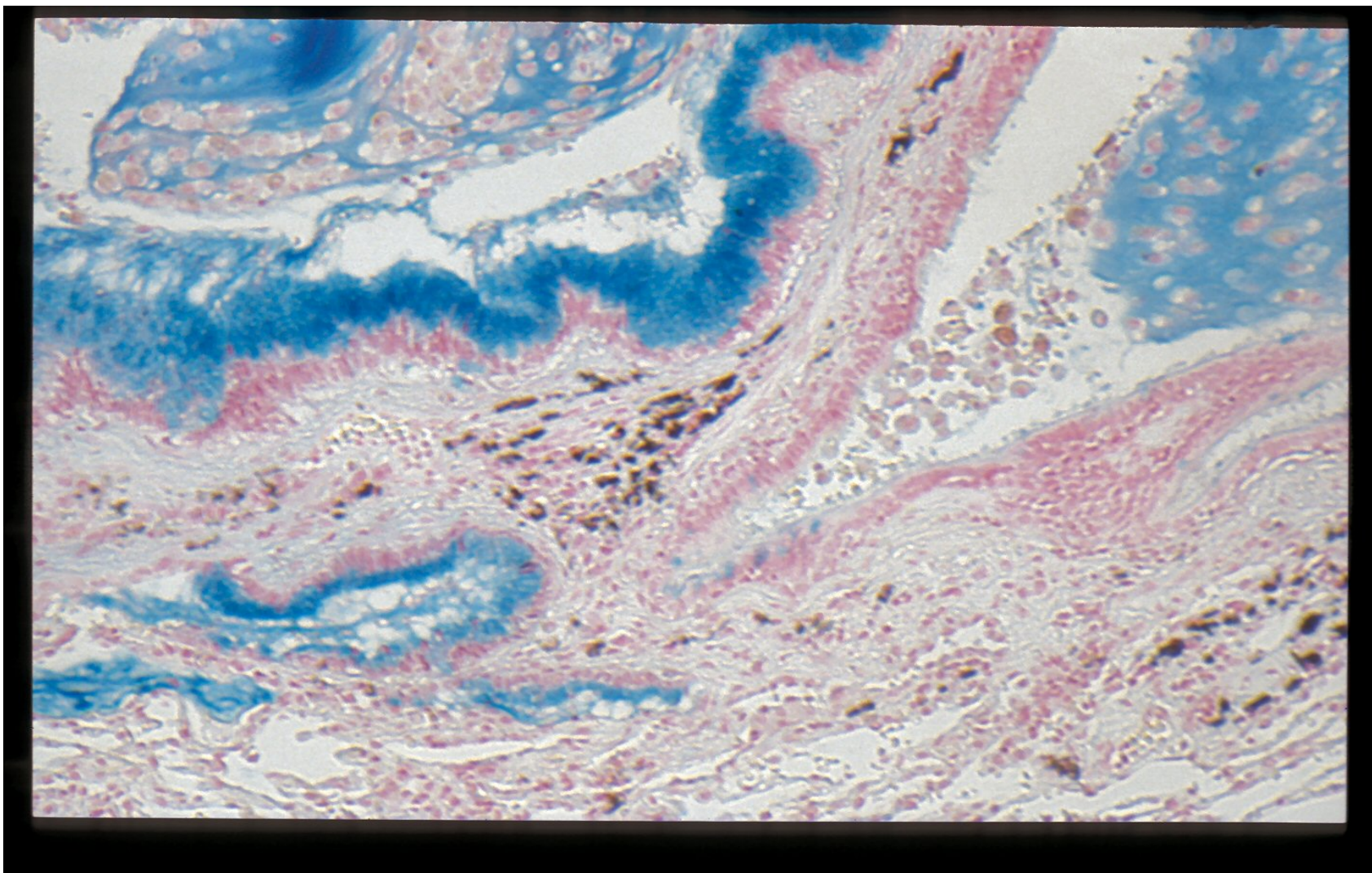
NSCLC – Escamoso / Queratina



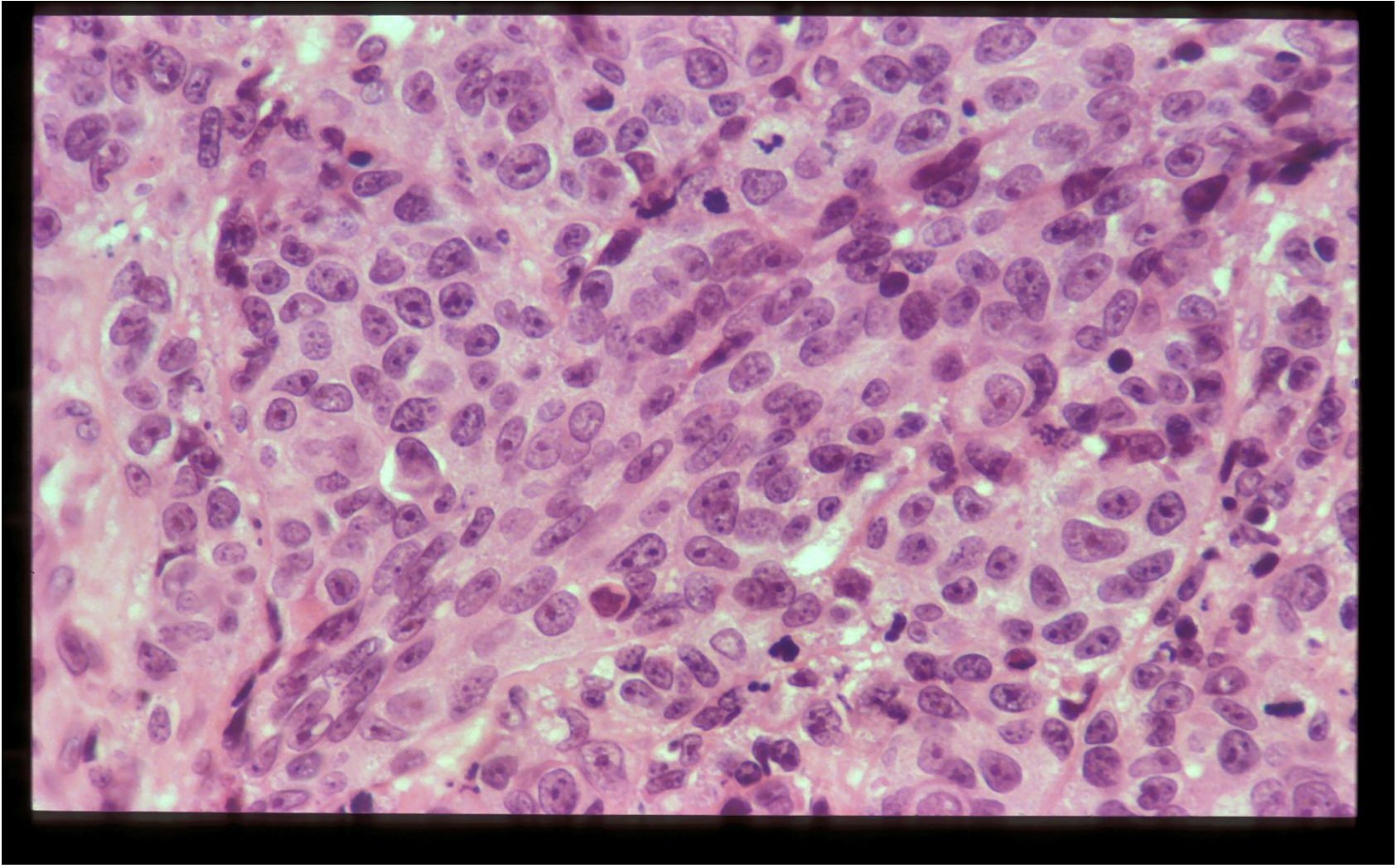
NSCLC – Adenocarcinoma



NSCLC – Adenocarcinoma (mucina, azul)



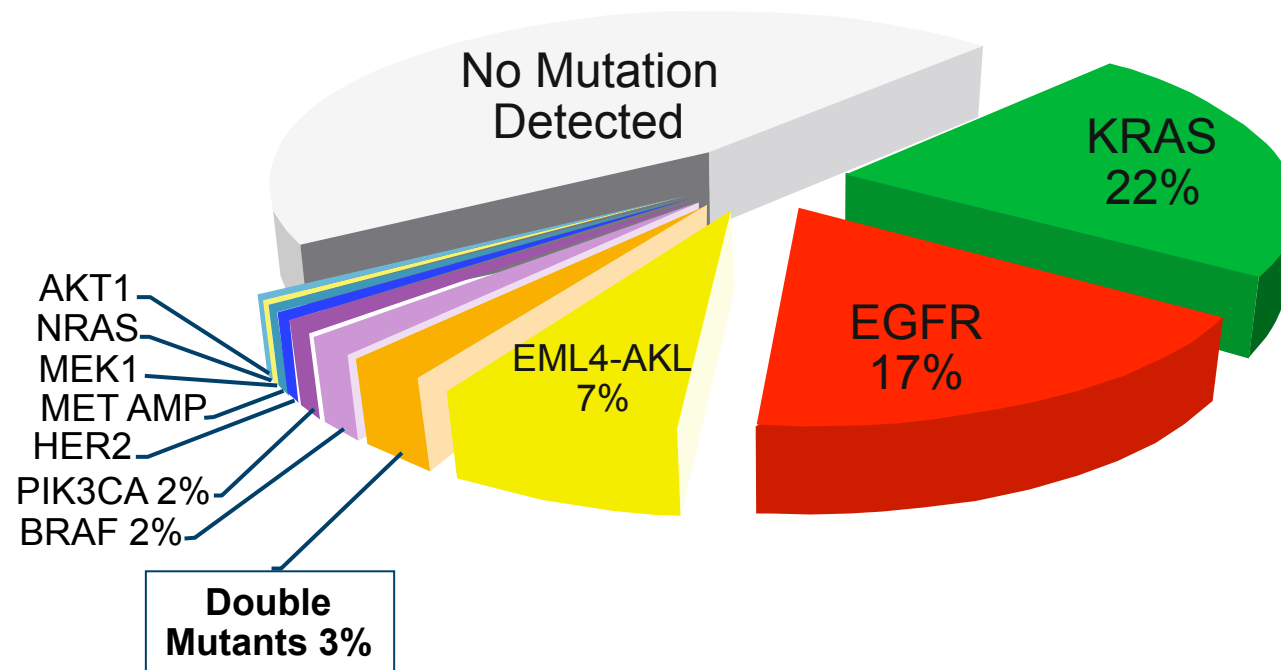
NSCLC – Carcinoma de células grandes



Inmunohistoquímica cáncer del pulmón

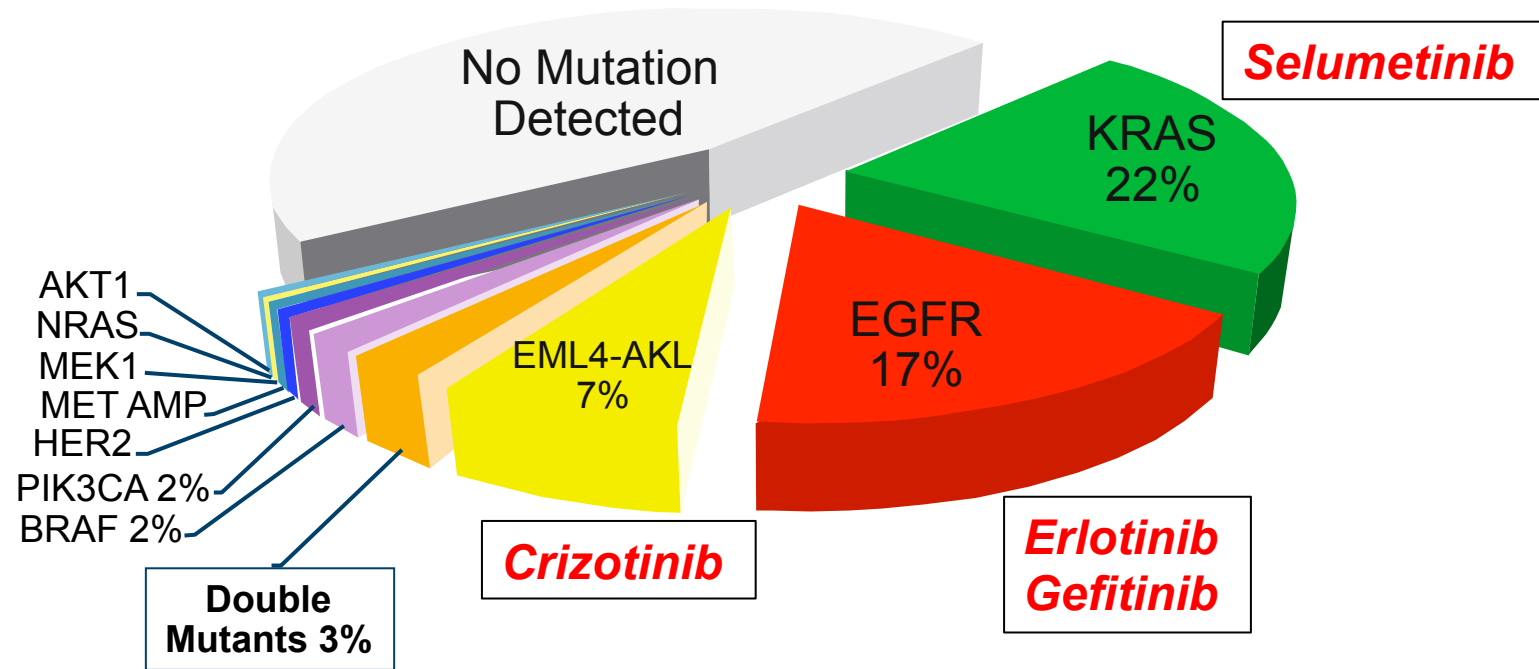
- **Escamocelular**
 - Cocktail de citoqueratinas +
 - Ck 5/6+
 - Ck 7 raro
- **Adenocarcinoma**
 - Cocktail de citoqueratinas +
 - Ck7+
 - TTF1+
 - Marcadores neuroendocrinos –
- **Célula grande**
 - Citokeratina+
 - TTF1 raro
 - Marcadores neuroendocrinos –
- **Célula grande neuroendocrino**
 - Cocktail de citokeratinas+
 - TTF1+
 - CD56+
 - Cromogranina+
 - Sinaptofisina+
- **Carcinoma de células pequeñas**
 - Cocktail de citokeratinas + en parches
 - TTF1+
 - CD56+
 - Cromogranina+
 - Sinaptofisina+

Lung Cancer Molecular Consortium Analysis in Lung Adenocarcinomas



Kris MG, et al. ASCO 2011. CRA7506. Johnson BE, et al. IASLC WCLC 2011. Abstract O16.01

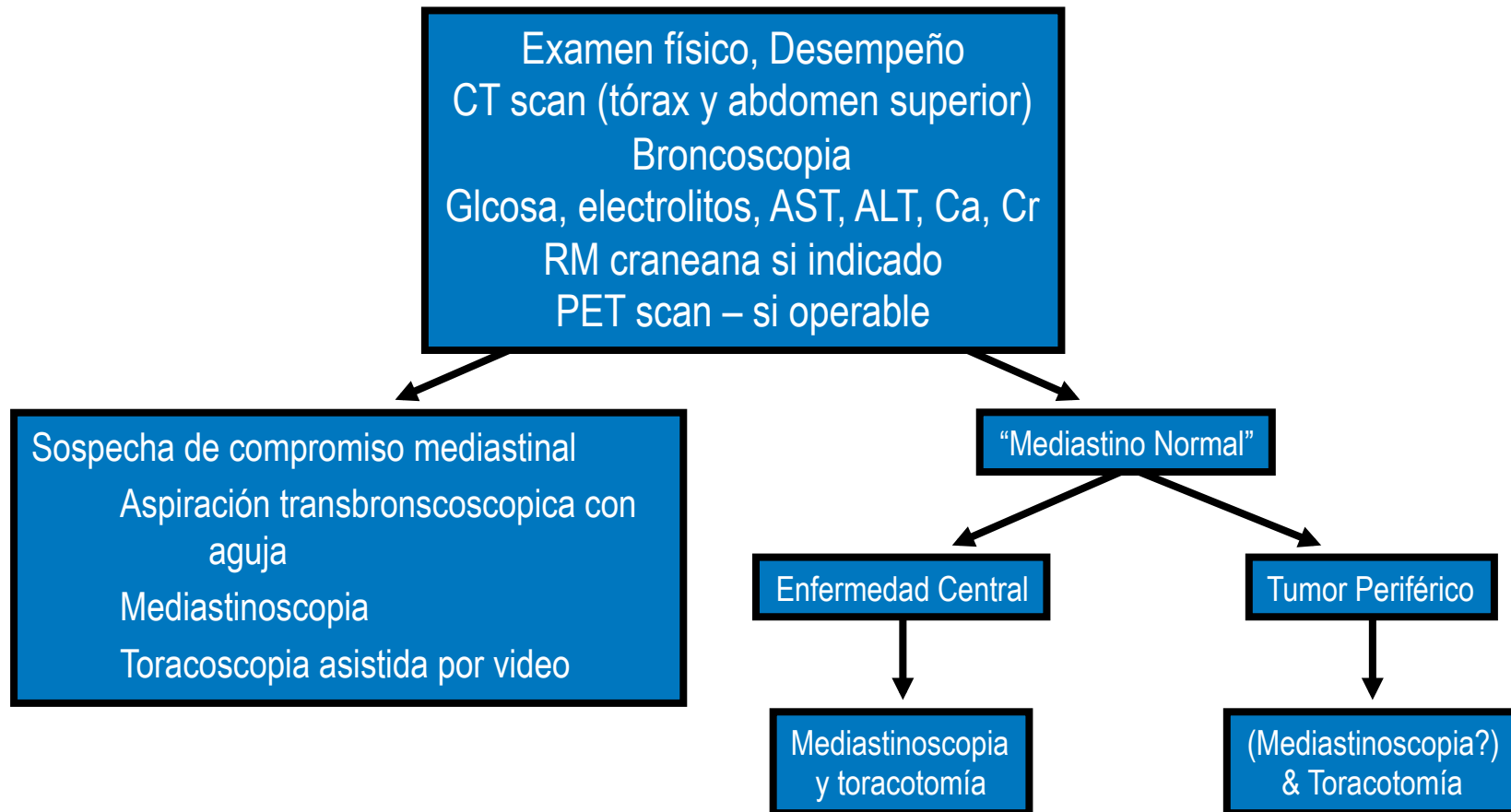
Lung Cancer Molecular Consortium Analysis in Lung Adenocarcinomas



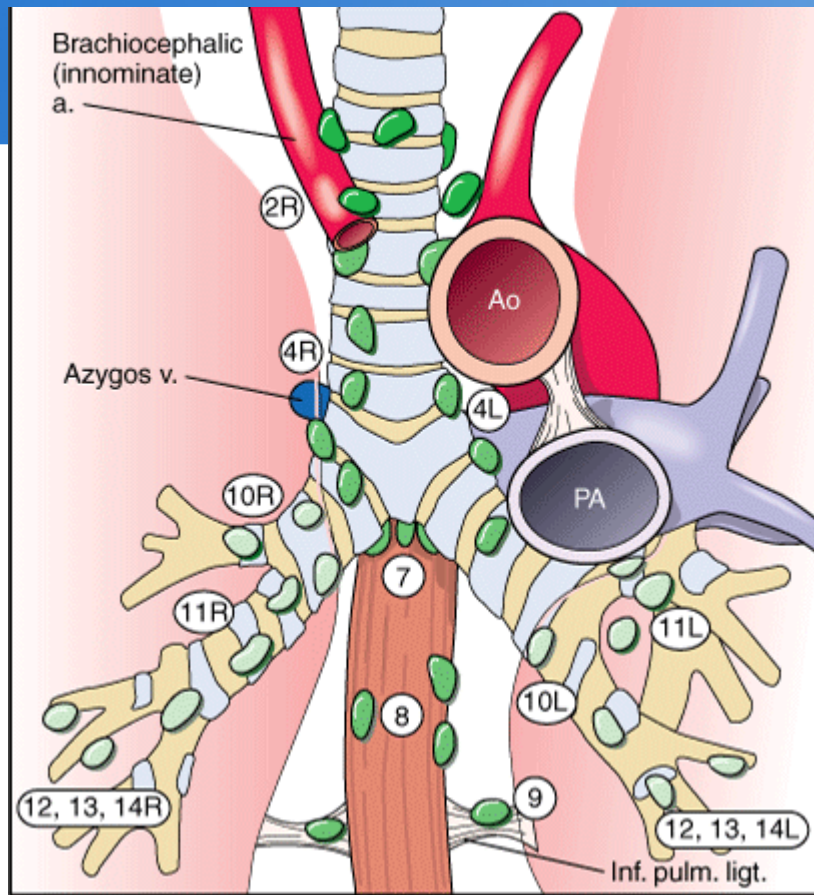
Kris MG, et al. ASCO 2011. CRA7506. Johnson BE, et al. IASLC WCLC 2011. Abstract O16.01

NSCLC

Evaluación de la extensión



Adapted from Ginsberg RJ, et al. *Cancer: Principles and Practices of Oncology*. 6th ed. 2001;925-983.



Inferior Mediastinal Nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary ligament

N1 Nodes

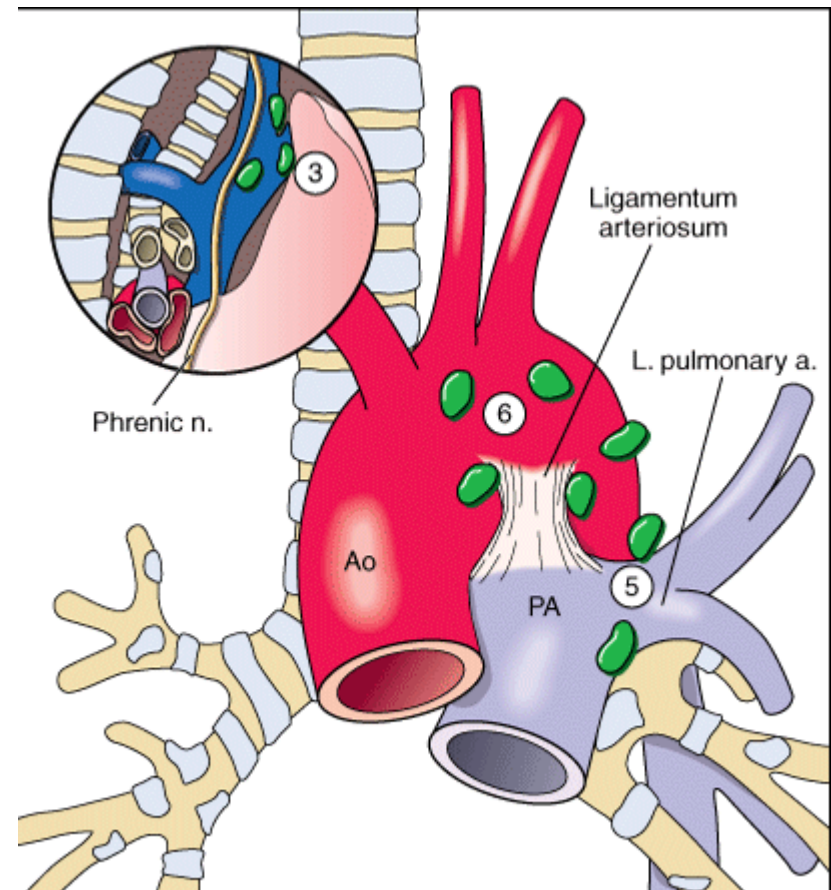
- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental

Superior Mediastinal Nodes

- 1 Highest mediastinal
 - 2 Upper paratracheal
 - 3 Prevascular and retrotracheal
 - 4 Lower paratracheal (including azygos nodes)
- N2 = single digit, ipsilateral
 N3 = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic Nodes

- 5 Subaortic (A-P window)
- 6 Para-aortic (ascending aorta or phrenic)



■ Maniobras de estadificación

Rayos X de tórax,

Tomografía computarizada o RM contrastada de tórax (con extensión al hígado y adrenales).

Gammagrafía ósea si hay dolor óseo

RM contrastada de cráneo, si indicada.

Si se encuentran lesiones sugestivas en las adrenales, se debe proceder a biopsia.

Se recomienda mediastinoscopia en pacientes potencialmente quirúrgicos que tienen:

Lesiones N1, N2 por imágenes,

Tumores ubicados centralmente,

Tumores pobremente diferenciados,

Tumores T3,

Candidatos marginales para cirugía

TNM: Lung cancer

	PRIMARY TUMOR (T)
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Tis Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus)*
T1a	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension
T1b	Tumor > 2 cm but ≤ 3 cm in greatest dimension
T2	Tumor > 3 cm but ≤ 7 cm or tumor with any of the following features (T2 tumors with these features are classified T2a if ≤ 5 cm) Involves main bronchus, ≥ 2 cm distal to the carina Invades visceral pleura (PL1 or PL2) Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
T2a	Tumor > 3 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension
T2b	Tumor > 5 cm but ≤ 7 cm in greatest dimension

TNM: Lung cancer

T2	Tumor > 3 cm but ≤7 cm or tumor with any of the following features (T2 tumors with these features are classified T2a if ≤ 5 cm) Involves main bronchus, ≥2 cm distal to the carina Invades visceral pleura (PL1 or PL2) Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
T2a	Tumor > 3 cm but ≤5 cm in greatest dimension
T2b	Tumor > 5 cm but ≤7 cm in greatest dimension
T3	Tumor > 7 cm or one that directly invades any of the following: parietal pleural (PL3) chest wall (including superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus (< 2 cm distal to the carina* but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe
T4	Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina, separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe

TNM: Lung cancer

REGIONAL LYMPH NODES (N)

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)

DISTANT METASTASIS (M)

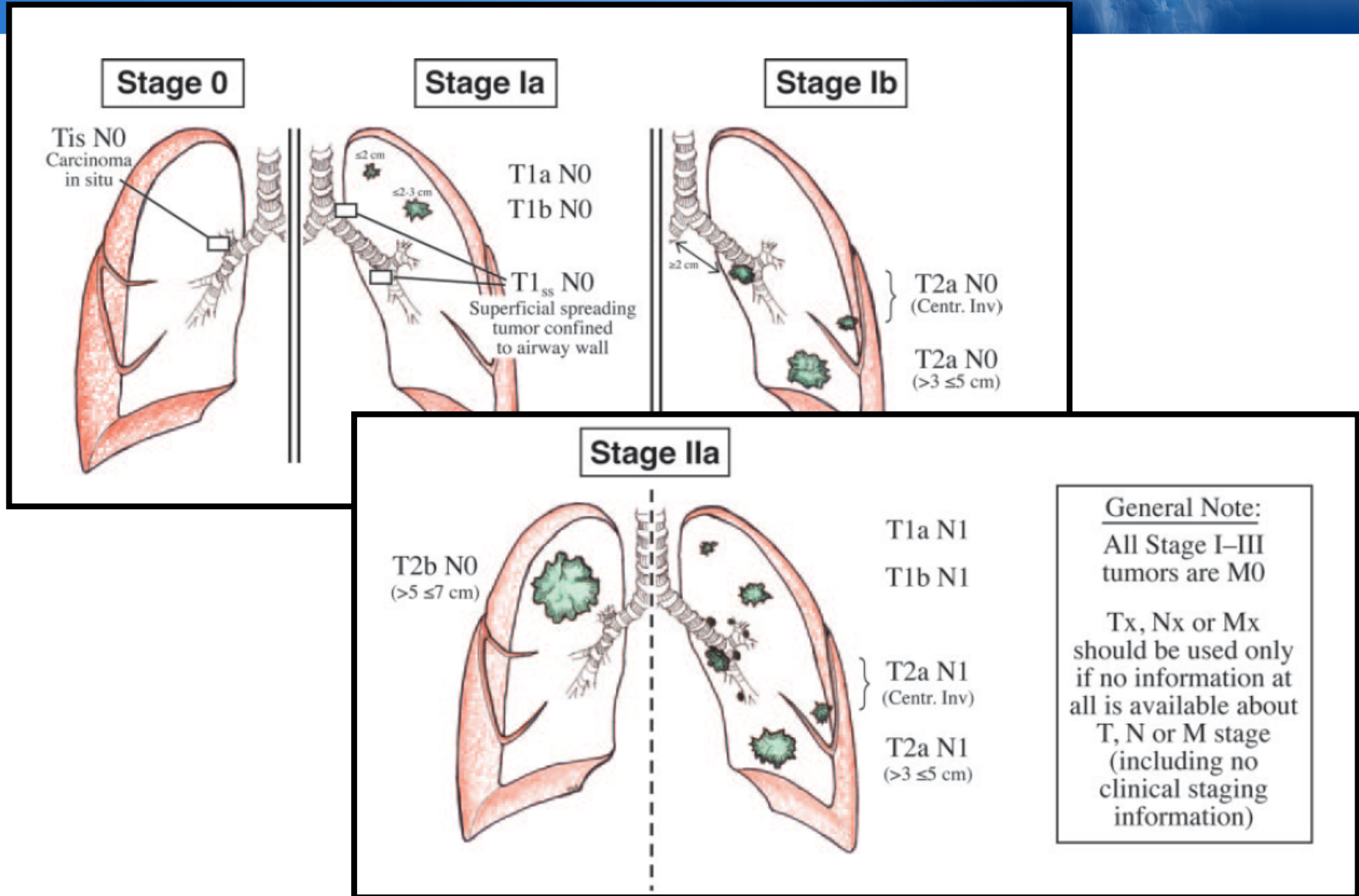
M0	No distant metastasis (no pathologic M0; use clinical M to complete stage group)
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion**
M1b	Distant metastasis (in extrathoracic organs)

**Most pleural (and pericardial) effusions with lung cancer are due to tumor. In a few patients, however, multiple cytopathologic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumor, and the fluid is nonbloody and is not an exudate. Where

TNM: Lung cancer

T/M	Subgroup	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 _{>7}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Inv}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Satell}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 _{Inv}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 _{Ipsi Nod}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a _{Contra Nod}	IV	IV	IV	IV
	M1a _{PI Disem}	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

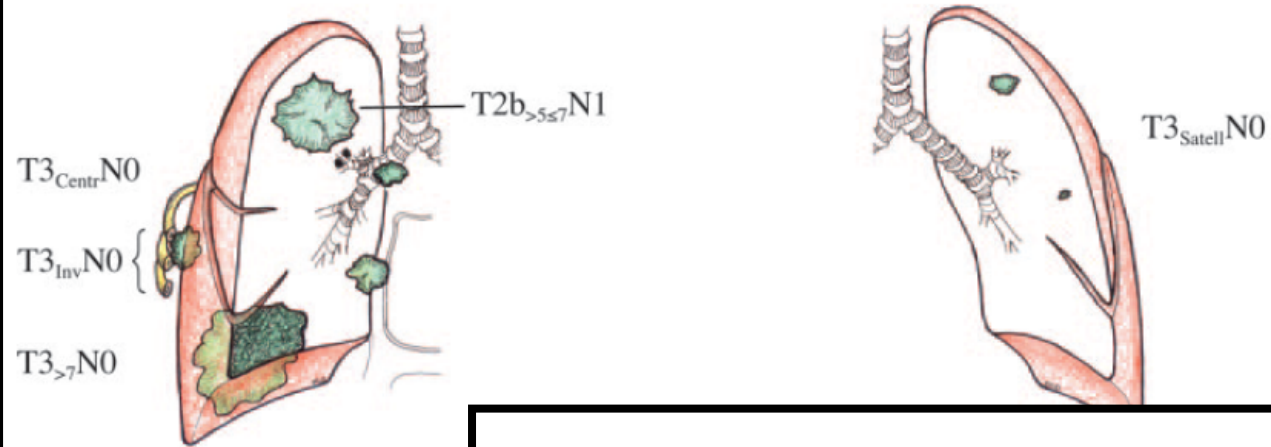
TNM: Lung cancer



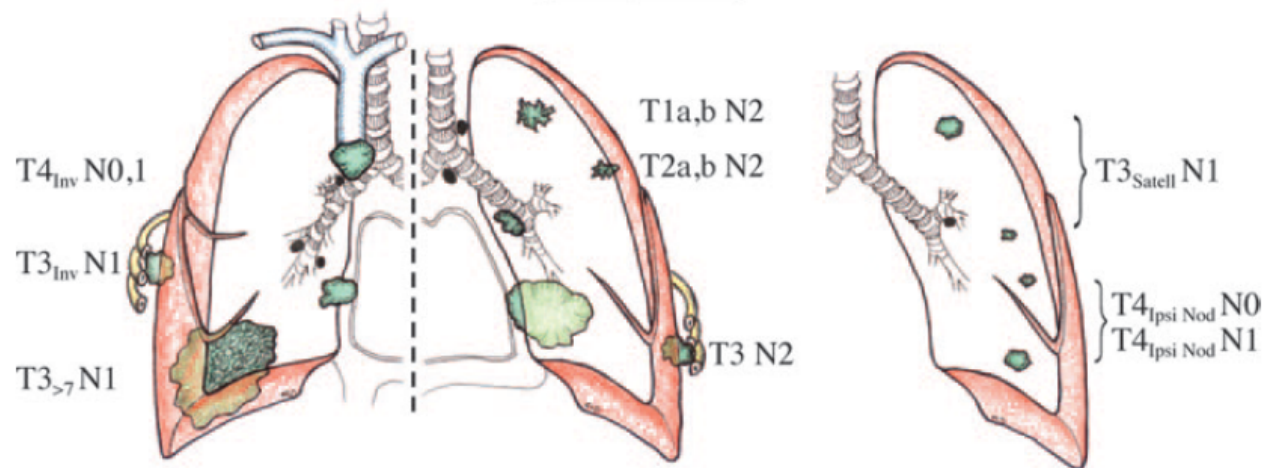
General Note:
 All Stage I–III tumors are M0
 Tx, Nx or Mx should be used only if no information at all is available about T, N or M stage (including no clinical staging information)

TNM: Lung cancer

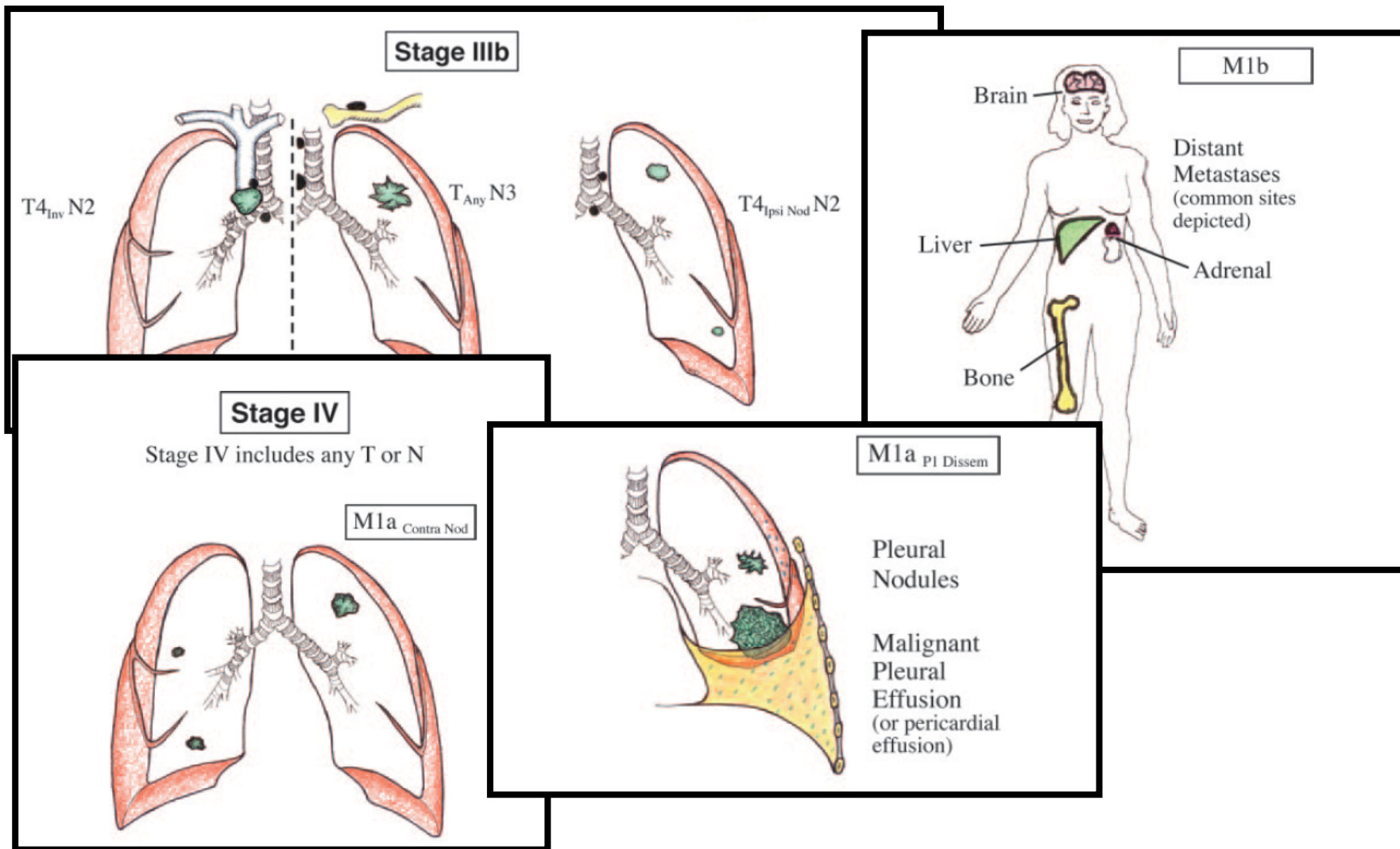
Stage IIb



Stage IIIa



TNM: Lung cancer



Estadificación “Light”

- **¿Metástasis extratorácicas?**
 - Si – Estadío IV b (Stop)
- **¿Metástasis intratorácicas (pulmón contralateral, pleura)?**
 - Si – Estadío IV a (Stop)
- **¿Ganglios mediastinales contralaterales?**
 - Si – Estadío III b (Stop)
- **¿Tumor no resecable (compromiso del laríngeo recurrente, síndrome de vena cava superior, compromiso de grandes vasos, tráquea, carina, esófago, cuerpo vertebral, corazón, etc) con adenopatías mediastinales?**
 - Si – Estadío III b (Stop)
- **¿Tumor no resecable (compromiso del laríngeo recurrente, síndrome de vena cava superior, compromiso de grandes vasos, tráquea, carina, esófago, cuerpo vertebral, corazón, etc)?**
 - **Con adenopatías?**
 - Si – Estadío III b (Stop)
 - **Sin adenopatías?**
 - Si – Estadío III a (Stop)
- **¿Tumor que invade estructuras no esenciales (pleura mediastinal o parietal, pericardio parietal, pared torácica, bronquio principal a más de 2 cm de la carina, nervio frénico o diafragma)?**
 - **Con adenopatías?**
 - Si – Estadío III a (Stop)
 - **Sin adenopatías?**
 - Si – Estadío II b (Stop)
- **¿Tumor que compromete ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales (extra-hiliares)?**
 - Si – Estadío III a (Stop)
- **¿Tumor de más de 7 cm de diámetro con adenopatías hiliares o mediastinales ipsilaterales?**
 - Si – Estadío III a (Stop)
- **¿Tumor que compromete ganglios linfáticos mediastinales ipsilaterales (extra-hiliares)?**
 - Si – Estadío III a (Stop)

Adicionada en 2013 por Mauricio Lema

En general...



- **Se recomienda cirugía para T resecables (T1-T3), sin compromiso mediastinal (N0-N1)**
 - Se recomienda quimioterapia adyuvante a estadíos II y III
- **No se recomienda cirugía para pacientes con T4, N2 o N3**
 - Si no hay metástasis, proceder con quimiorradioterapia
- **Enfermedad metastásica**
 - Quimioterapia paliativa

A blue gradient banner at the top of the slide features a photograph of an iceberg floating in the ocean. The iceberg is small and white, with a much larger, submerged portion visible below the water line.

NSCLC

- Indicaciones de Cirugía
 - Ausencia de compromiso mediastinal o metastásico por imágenes
 - mediastinoscopia que identifica enfermedad de una sola estación con compromiso microscópico
- Tipo de Procedimiento
 - Pneumonectomía o Lobectomía
 - Disección ganglios linfáticos mediastinales

Contraindicación de Cirugía (Curativa) en NSCLC

- **Metástasis extratorácicas**
- **Síndrome de vena cava superior**
- **Parálisis de la cuerda vocal y nervio frénico**
- **Derrame pleural maligno**
- **Taponamiento cardíaco**
- **Tumor < de 2 cm de la carina**
- **Metástasis a tumor contralateral**
- **Tumor endobronquial bilateral**
- **Metástasis en ganglios supraclaviculares**
- **Metástasis en ganglios mediastinales contralaterales**
- **Compromiso de la arteria pulmonar principal**



Contraindicaciones fisiológicas a la cirugía

- Paciente que no pueda tolerar una pneumonectomía
 - Paciente no ambulatorio
 - Infarto agudo al miocardio < 12 semanas
 - Arritmias mayores no controladas
 - Hipercapnia
 - Hipertensión pulmonar
 - Capacidad vital < 40% de lo predicho
 - FEV1 < 1 L

Radioterapia en NSCLC

- **Estadíos I, II, IIIA no quirúrgicos**
- **Como parte de terapia multimodal en estadio IIIB**
- **Control de síntomas presentes o potenciales en estadio IV**
 - Intratorácico
 - Cerebral y Sistema Nervioso Central
 - Hueso

Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-III A Resectable Non- Small Cell Lung Cancer Guideline

*Cancer Care Ontario and American Society
of Clinical Oncology*

2007 Recommendations for Adjuvant Treatment of Stages I-III A NSCLC

Adjuvant Cisplatin-Based Chemotherapy

- *Stage IA:* Adjuvant chemotherapy is not recommended
- *Stage IB:* Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is not recommended for routine use.
- *Stage IIA:* Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended.
- *Stage IIB:* Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended.
- *Stage IIIA:* Adjuvant cisplatin-based chemotherapy is recommended.

The use of adjuvant chemotherapy regimens that include alkylating agents is not recommended as these agents have been found to be detrimental to survival.

Recommendations apply only to completely resected tumors.

Recommended Dose: Adjuvant Chemotherapy for Stages IIA-IIIA NSCLC

Cisplatin-Vinorelbine

- ▶ Cisplatin: 50 mg/m² on days 1 and 8 every four weeks for four cycles, and
- ▶ Vinorelbine: 25 mg/m² weekly for 16 weeks for four cycles

Considerations:

- Convenience for patients
- Patients' resource constraints
- The use of one cisplatin-based chemotherapy regimen consistently in order to ensure familiarity and optimize patient safety

2007 Recommendations for Adjuvant Treatment of Stages I-III A NSCLC

Adjuvant Radiotherapy

- *Stages IA/B and IIA/B:* Adjuvant radiation is not recommended.
- *Stage IIIA:* Adjuvant radiation therapy is not recommended for routine use because of the lack of prospective, randomized clinical trial data evaluating its efficacy. A clinical trial is underway to determine the advisability of its routine use.

Recommendations apply only to completely resected tumors.

Strategies to Improve Doctor-Patient Communication (cont'd)

With the physician providing immediate guidance and interpretation, a graph may help patients achieve a better understanding of absolute risk and benefit.

➤ Graphical Representations

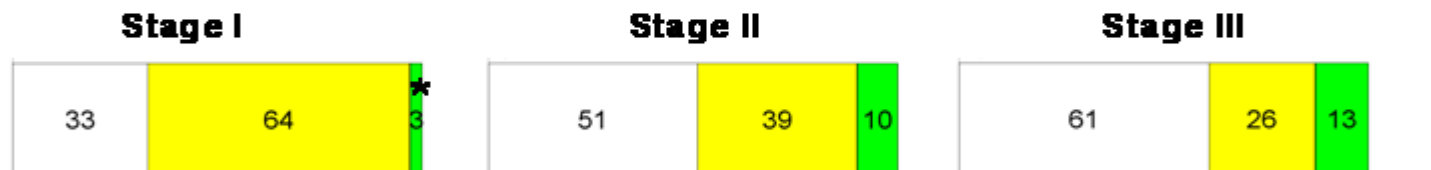
Source: Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE) meta-analysis

Using LACE data to estimate absolute benefit, adjuvant chemotherapy raises 5-year survival from 64% to 67% for stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC), from 39% to 49% for stage II NSCLC, and from 26% to 39% for stage III NSCLC

Strategies to Improve Doctor-Patient Communication (cont'd)

Graphs separate patient samples into three groups:

- Those who die within 5 years - may or may not receive chemotherapy (white)
- Those who live without receiving chemotherapy (yellow)
- Those who live because of chemotherapy (green)



Notes: The figures are a graphical representation of patient survival probabilities at 5 years: the combined yellow and green areas represents the survival probability for the treatment group (S_a) (the yellow represents the survival probability for untreated patients (S_c), green represents the absolute risk reduction ($S_a - S_c$), i.e., the “extra” survival achieved by therapy), the white area represent the mortality probability in patients ($1 - S_a$). The statistical uncertainty in these probabilities is not depicted in the figures. Calculations for these figures included data on untreated patients from the ANITA trial because these data were not available in the LACE abstract. *Includes the three trials that included only stage IB, does not include two trials open for stages IA and IB.

Summary

	Not Recommended	Recommended
Stage IA	Adjuvant chemotherapy Adjuvant radiation therapy Alkylating agents	
Stage IB	Adjuvant cisplatin-based chemotherapy on a routine basis Adjuvant carboplatin-based chemotherapy Adjuvant radiation therapy Alkylating agents	
Stage IIA	Adjuvant carboplatin-based chemotherapy Adjuvant radiation therapy Alkylating agents	Adjuvant cisplatin-based chemotherapy
Stage IIB	Adjuvant carboplatin-based chemotherapy Adjuvant radiation therapy Alkylating agents	Adjuvant cisplatin-based chemotherapy
Stage IIIA	Adjuvant carboplatin-based chemotherapy Adjuvant radiation therapy for routine use Alkylating agents	Adjuvant cisplatin-based chemotherapy

NSCLC

A blue gradient banner at the top of the slide features the text 'NSCLC' on the left. On the right side of the banner, there is a photograph of an iceberg floating in the ocean, with only a small portion of the ice visible above the waterline.

■ Estadíos IV:

- **La quimioterapia incrementa la supervivencia mediana y calidad de vida en pacientes con cáncer del pulmón metastásico con buen desempeño y menos de 5% de pérdida de peso al compararla con la mejor terapia de soporte.**
- **Los agentes recomendados son:**
 - **Carcinoma escamocelular**
 - Gemcitabina + Platino
 - **No escamocelular**
 - Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab
 - Cisplatino + Pemetrexed, seguido por Erlotinib / Pemetrexed
 - **Mutación del EGFR**
 - Erlotinib / Gefitinib
 - **Mutación del ALK**
 - Crizotinib

ASCO Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer

Important Note

The recommendations for the use of EGFR mutation testing for patients with stage IV NSCLC who are candidates for EGFR tyrosine-kinase therapy have been updated since the publication of this guideline (Recommendation D1). The new guidance is now reflected in a Provisional Clinical Opinion (PCO) on EGFR testing in NSCLC.

www.asco.org/pco/egfr

2009 Recommendations First-Line Chemotherapy

Recommendation A1:

Evidence supports the use of chemotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer with ECOG/Zubrod performance status 0, 1, and possibly 2.*

*Stage IV as defined by the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) Lung Cancer Staging Project, for the 7th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors {Goldstraw P, J Thorac Onc , 2007}

2009 Recommendations

First-Line Chemotherapy

Recommendation A2:

In patients with performance status 0 or 1, evidence supports using a combination of two cytotoxic drugs for first-line therapy. Platinum combinations are preferred over nonplatinum combinations because they are superior in response rate, and marginally superior in overall survival. Nonplatinum therapy combinations are reasonable in patients who have contraindications to platinum therapy. Recommendations A8 and A9 address whether to add bevacizumab or cetuximab to first-line cytotoxic therapy.

2009 Recommendations

First-Line Chemotherapy

Recommendation A3:

Available data support the use of single-agent chemotherapy in patients with a performance status of 2. Data are insufficient to make a recommendation for or against using a combination of two cytotoxic drugs in patients with performance status 2.

Recommendation A4:

The evidence does not support the selection of a specific first-line chemotherapy drug or combination based on age alone.

2009 Recommendations

First-Line Chemotherapy

Recommendation A5:

The choice of either cisplatin or carboplatin is acceptable. Drugs that may be combined with platinum include the third-generation cytotoxic drugs docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed, and vinorelbine. The evidence suggests that cisplatin combinations have a higher response rate than carboplatin and may improve survival when combined with third-generation agents. Carboplatin is less likely to cause nausea, nephrotoxicity, and neurotoxicity than cisplatin, but more likely to cause thrombocytopenia.

2011 Focused Update of Recommendation A6 First-Line Chemotherapy

Recommendation A6:

In patients with stage IV NSCLC, first-line cytotoxic chemotherapy should be stopped at disease progression or after four cycles in patients whose disease is stable but not responding to treatment. Two-drug cytotoxic combinations should be administered for no more than six cycles. For those with stable disease or response after four cycles, immediate treatment with an alternative, single-agent chemotherapy such as pemetrexed in patients with nonsquamous histology, docetaxel in unselected patients, or erlotinib in unselected patients may be considered. Limitations of this data are such that a break from cytotoxic chemotherapy after a fixed course is also acceptable, with initiation of second-line chemotherapy at disease progression.

2009 Recommendations

First-Line Chemotherapy

Recommendation A7:

In unselected patients, erlotinib or gefitinib should not be used in combination with cytotoxic chemotherapy as first-line therapy. In unselected patients, evidence is insufficient to recommend single-agent erlotinib or gefitinib as first-line therapy. The first-line use of gefitinib may be recommended for patients with activating EGFR mutations. If EGFR mutation status is negative, or unknown, then cytotoxic chemotherapy is preferred (see Recommendation A2).

2009 Recommendations

First-Line Chemotherapy

Recommendation A8:

Based on the results of one large phase III randomized controlled trial, the Update Committee recommends the addition of bevacizumab, 15 mg/kg every three weeks, to carboplatin-paclitaxel, except for those patients with squamous cell carcinoma histologic type, brain metastases, clinically significant hemoptysis, inadequate organ function, ECOG performance status >1, therapeutic anticoagulation, clinically significant cardiovascular disease, or medically uncontrolled hypertension. (Based on exclusion criteria for Sandler et al. registration trial) Bevacizumab may be continued, as tolerated, until disease progression.

2009 Recommendations

First-Line Chemotherapy

Recommendation A9:

Based on the results of one large phase III randomized controlled trial, clinicians may consider the addition of cetuximab to cisplatin-vinorelbine in first-line therapy in patients with an EGFR positive tumor as measured by immunohistochemistry. Cetuximab may be continued, as tolerated, until disease progression.

2009 Recommendations

Second-Line Chemotherapy

Recommendation B1:

Docetaxel, erlotinib, gefitinib, or pemetrexed is acceptable as second-line therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer with adequate performance status when the disease has progressed during or after first-line, platinum-based therapy.

Recommendation B2:

The evidence does not support the selection of a specific second-line chemotherapy drug or combination based on age alone.

2009 Recommendations

Third-Line Chemotherapy

Recommendation C1:

When disease progresses on or after second-line chemotherapy, treatment with erlotinib may be recommended as third-line therapy for patients with performance status 0 to 3 who have not received prior erlotinib or gefitinib.

Recommendation C2:

The data are not sufficient to make a recommendation for or against using a cytotoxic drug as third-line therapy. These patients should consider clinical trials, experimental treatment, and best supportive care.

2009 Recommendations

Molecular Analysis

Recommendation D1:

Evidence is insufficient to recommend the routine use of molecular markers to select systemic treatment in patients with metastatic NSCLC.

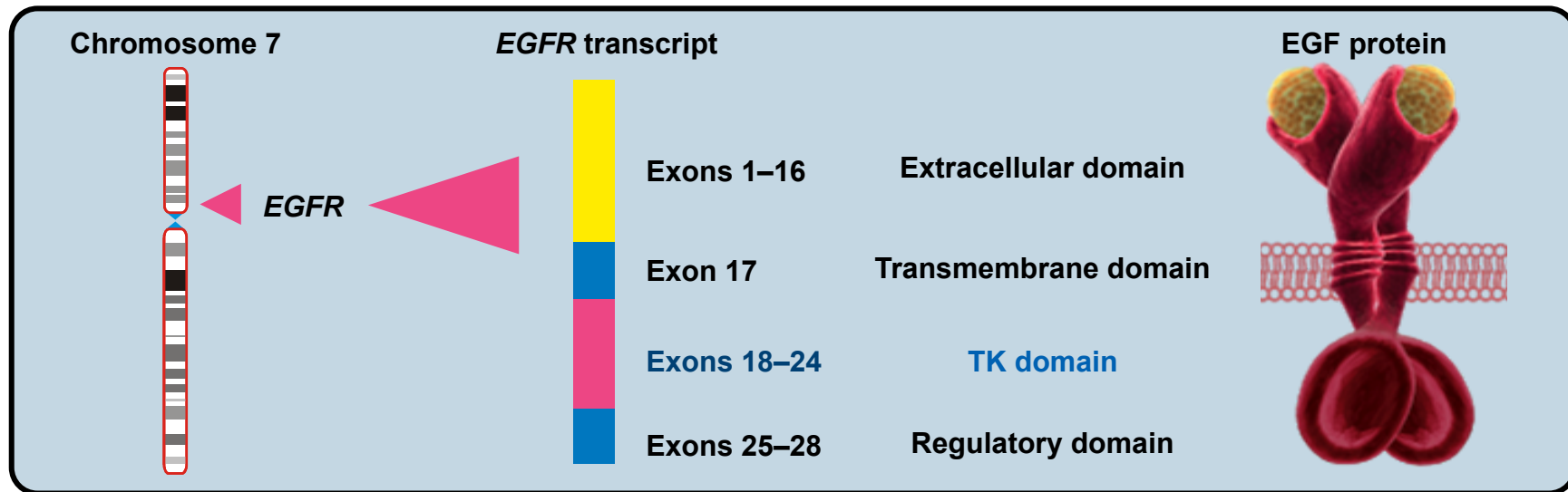
Recommendation D2:

In order to obtain tissue for more accurate histologic classification or for investigational purposes, the Update Committee supports reasonable efforts to obtain more tissue than what is contained in a routine cytology specimen.

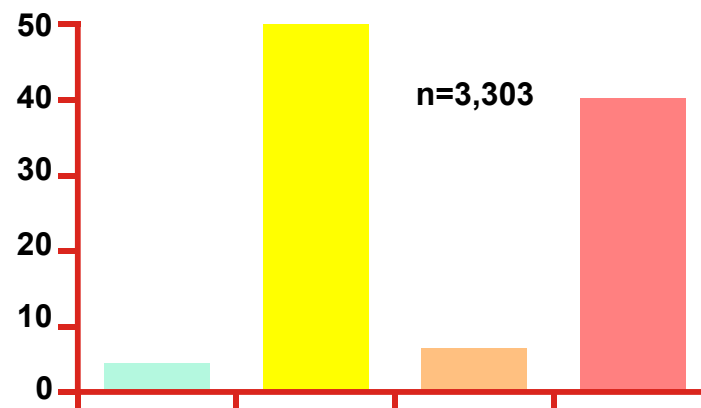
Guideline reviews evidence on the following molecular markers:

EGFR, KRAS, ERCC1, RRM1, VEGF

EGFR mutation +ve NSCLC: different epidemiology

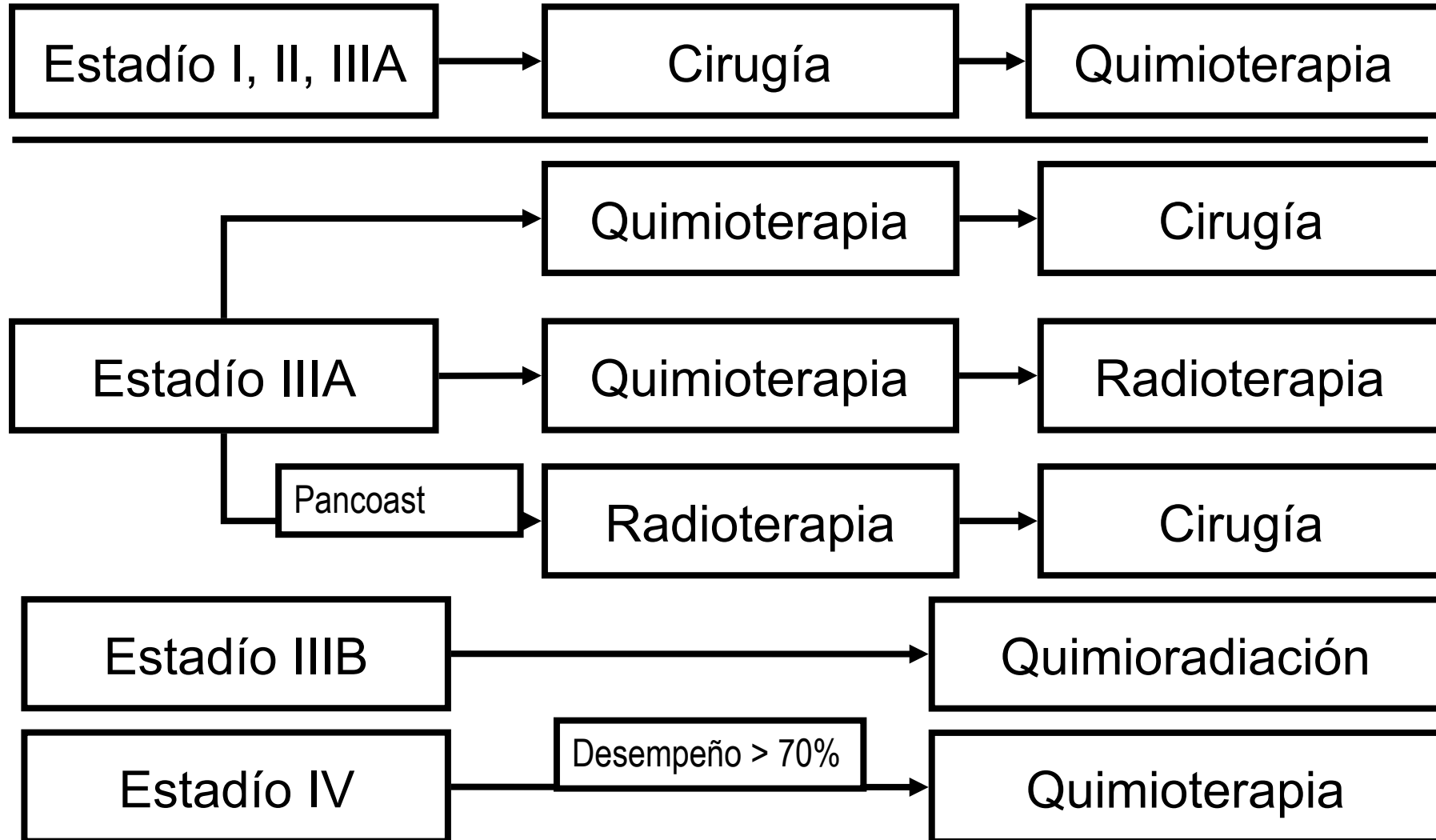


- Majority of mutations are exon 19 deletions or L858R point mutations in exon 21



Shigematsu, et al. JNCI 2005; Murray, et al. JTO 2008

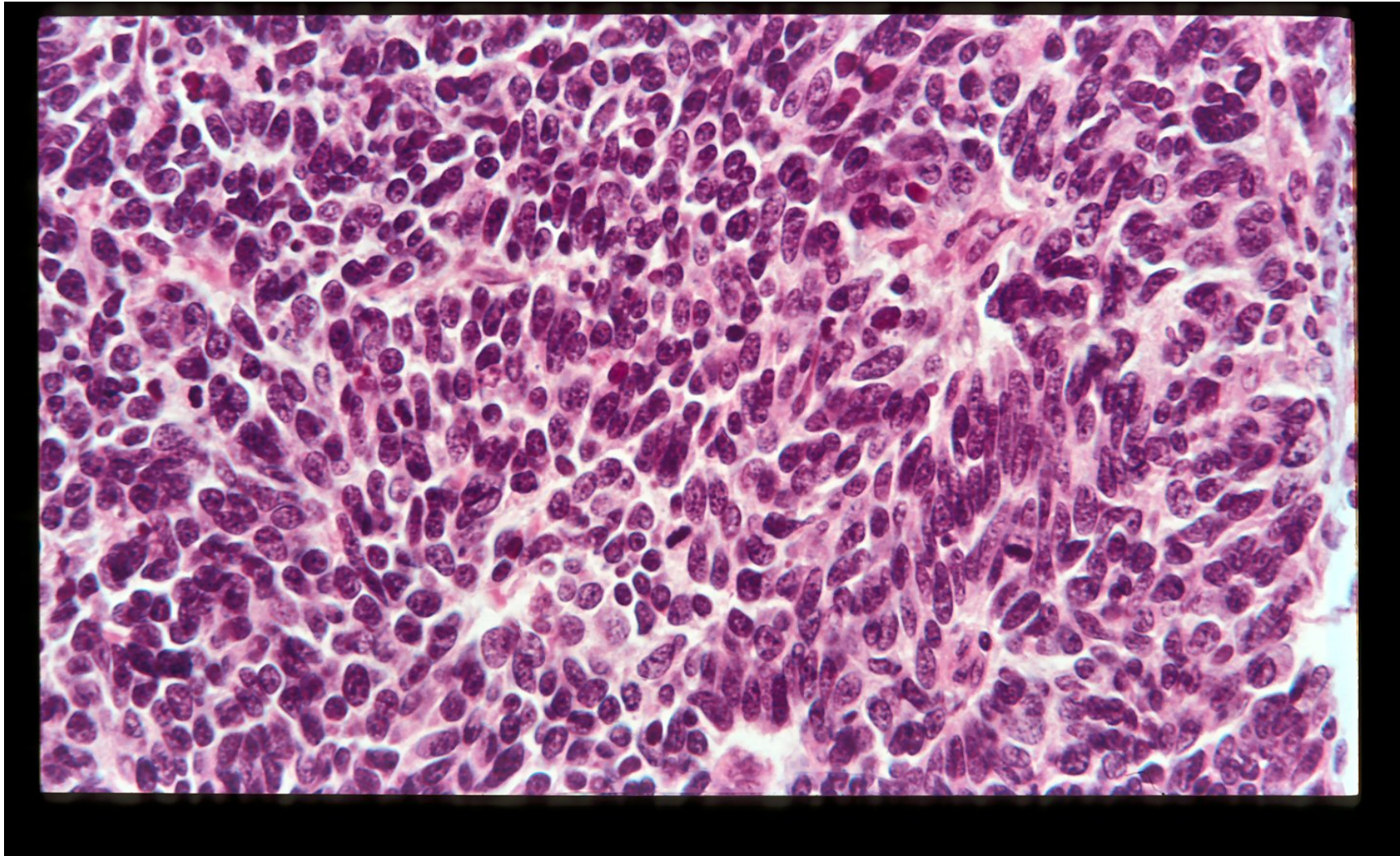
NSCLC





Carcinoma broncogénico de células pequeñas

SCLC



Carcinoma broncogénico de células pequeñas (SCLC)

■ Patología –

- Carcinoma de células pequeñas (SCLC)
 - Célula pequeña, redonda y azul.
 - Tiñe positivo para cromogranina y sinaptofisina (marcadores neuroendocrinos)

■ Patrones de diseminación

- Masa central con extenso compromiso hilar y mediastinal.
- Metástasis al:
 - Hueso,
 - Hígado,
 - Cerebro,
 - Pulmón,
 - Adrenales.

Carcinoma broncogénico de células pequeñas (SCLC)

■ Generalidades

- Menos común que el NSCLC (1/6, aprox.)
- Mayor asociación con tabaquismo
- Diseminación a distancia mucho más precoz en la historia natural
- El espectro más agresivo de neoplasias neuroendocrinas

■ Estadificación

- ESTADÍO LIMITADO:

- T1-4 (excluyendo derrame pleural) N0-3M0:
- Usualmente se puede cubrir en un campo de radioterapia.

- ESTADÍO EXTENDIDO:

- Estadío IV: M1, y estadío III con derrame pleural.

- Supervivencia a 5 años

- Estadío I:

- Supervivencia a largo plazo del 70% (luego de cirugía y quimioterapia).

- Estadío Limitado:

- Supervivencia mediana 4 meses sin tratamiento,
- Supervivencia mediana 17 meses
- Curación en el 5-10%.

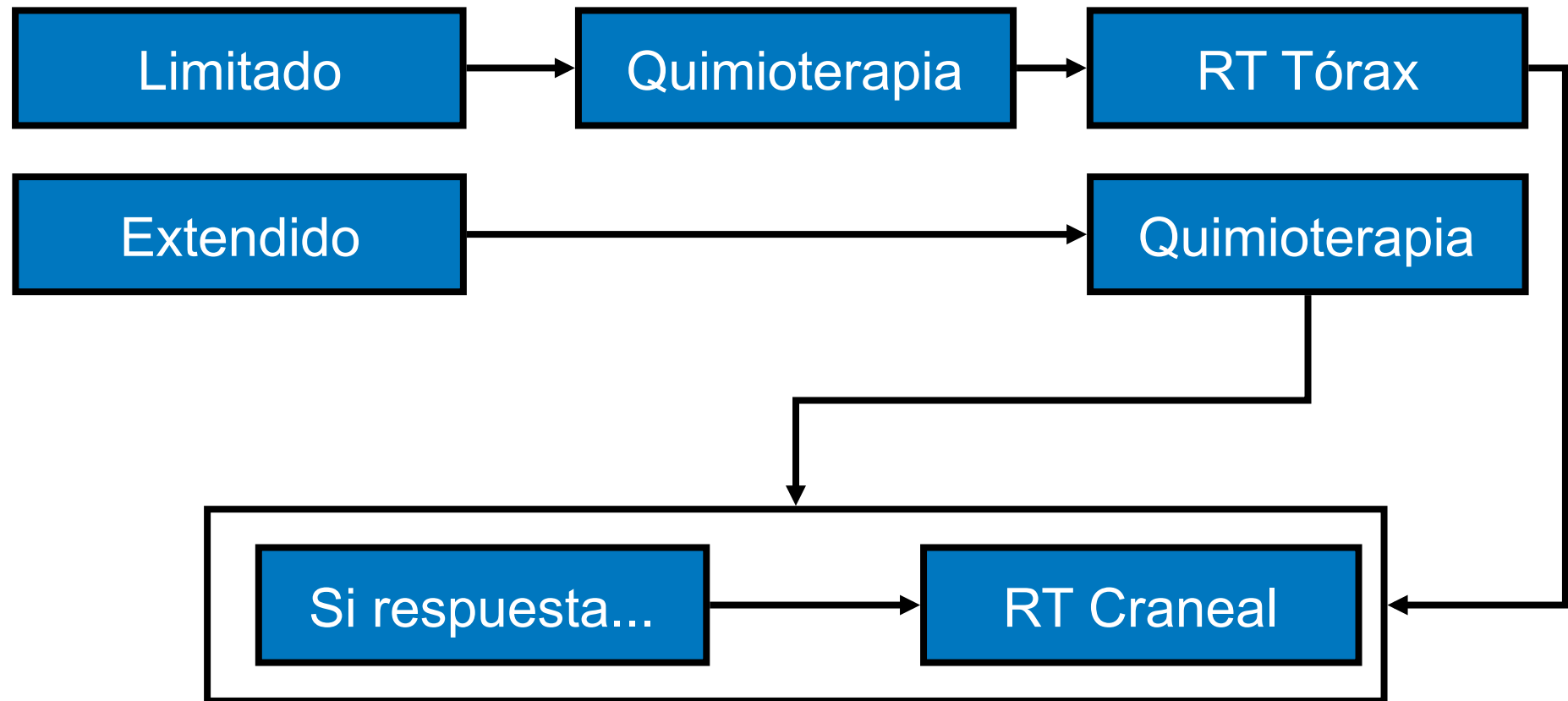
- Estadío Extendido:

- Supervivencia mediana 2-4 meses sin tratamiento.
- Se incrementa a 8-10 meses con terapia actual
- Aproximadamente 3% se curan



Tratamiento

Tratamiento SCLC



- **Estadío I:**

Cirugía seguida por quimioterapia con EP ciclos

- **Estadío Limitado:**

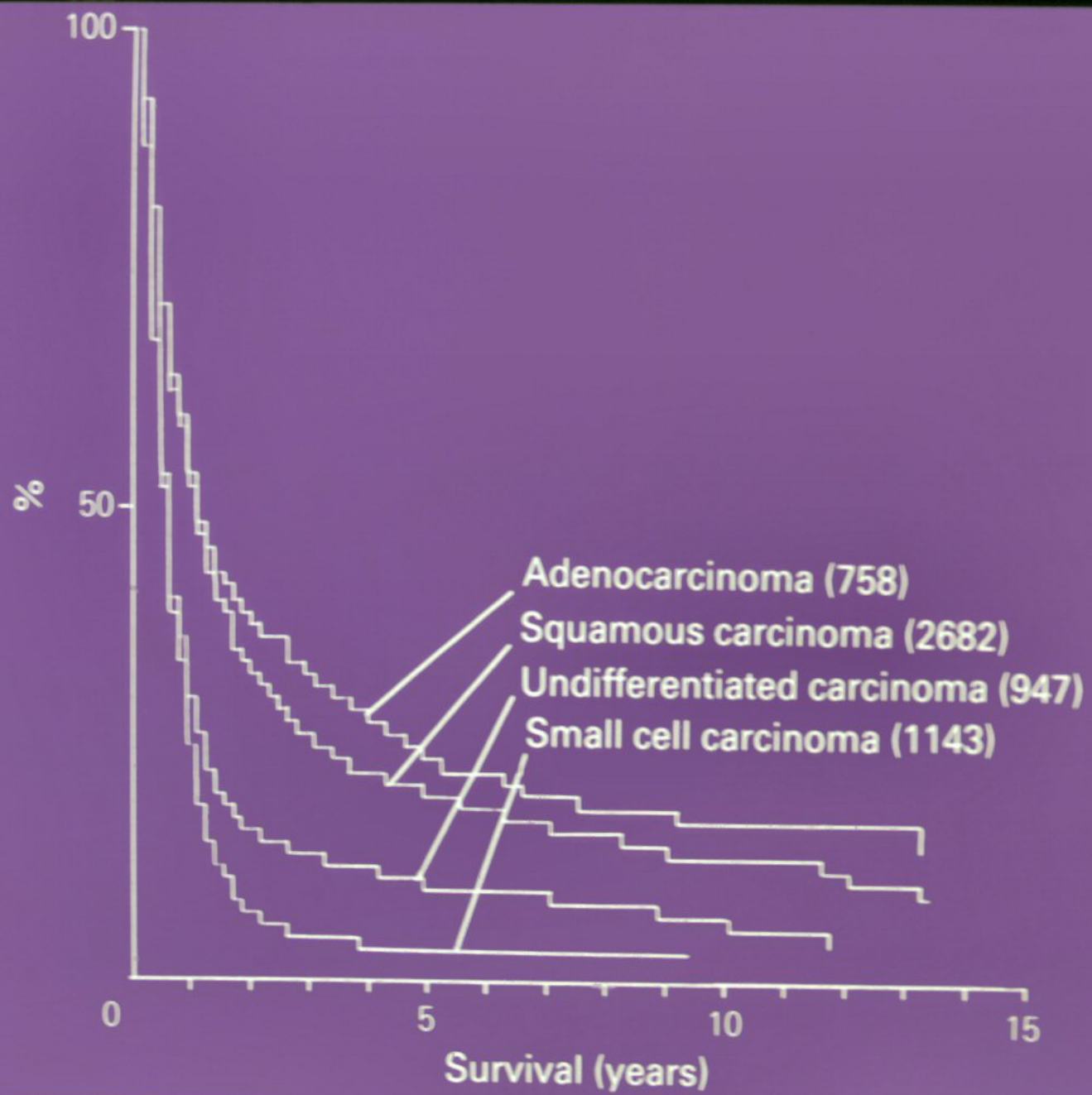
Quimioradioterapia concomitante. Los estudios han demostrado que la terapia combinada con quimioterapia y radioterapia aumenta la sobrevida con estadío limitado.

La quimioterapia recomendada es EP (Cisplatino + Etopósido).

Radioterapia craneal profiláctica.

- **Estadío Extendido:**

Se recomienda quimioterapia con EP seguido por RT craneal





Carcinoma de Próstata

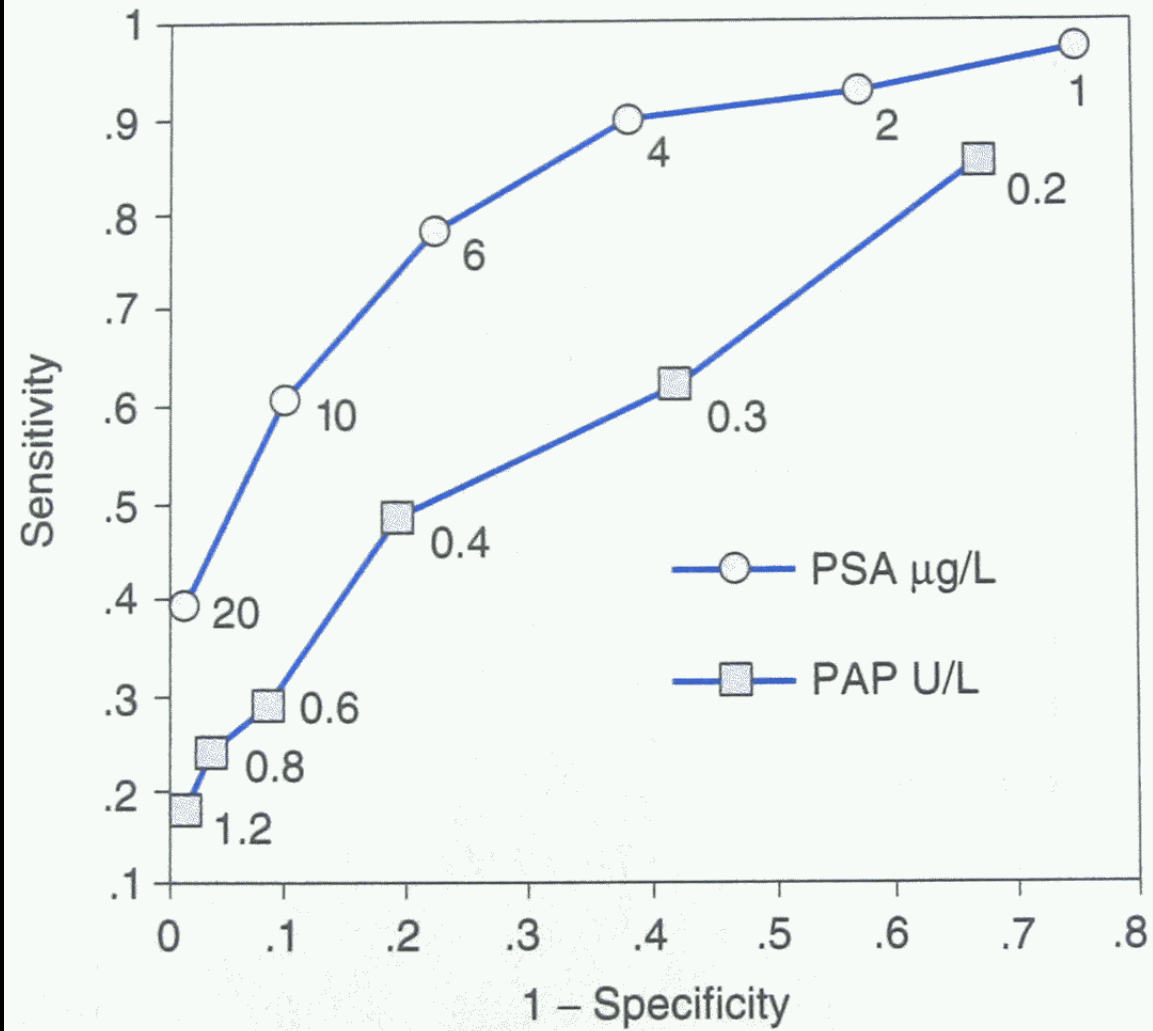
Carcinoma de Próstata

- Tamizaje –

- **Examen rectal digital y**

- **PSA cada año empezando a los 50 años.**

- El PSA entre 4-10 ng/mL tiene un riesgo de carcinoma de próstata del 22%.
 - El riesgo aumenta a 40% cuando el PSA es mayor de 10 ng/mL



Carcinoma de Próstata

- **Sospecha diagnóstica**
 - **Asintomático en la mayoría de los casos.**
 - **En casos más avanzados hay síntomas de**
 - obstrucción de salida vesical,
 - infección,
 - hematuria,
 - disuria,
 - dolor óseo,
 - edema de miembros inferiores.

Cáncer urológico

Remisión urgente

Remita en forma urgente a pacientes con:

- Con una próstata dura e irregular típica de carcinoma de próstata. Solicite un antígeno específico de próstata (PSA) para que esté disponible para el especialista. No se requiere remisión urgente a pacientes con próstata grande y con PSA dentro de los rangos normales para la edad
- Paciente con próstata normal pero con PSA elevado o elevándose en ausencia de síntomas urinarios
- Con síntomas y PSA elevado

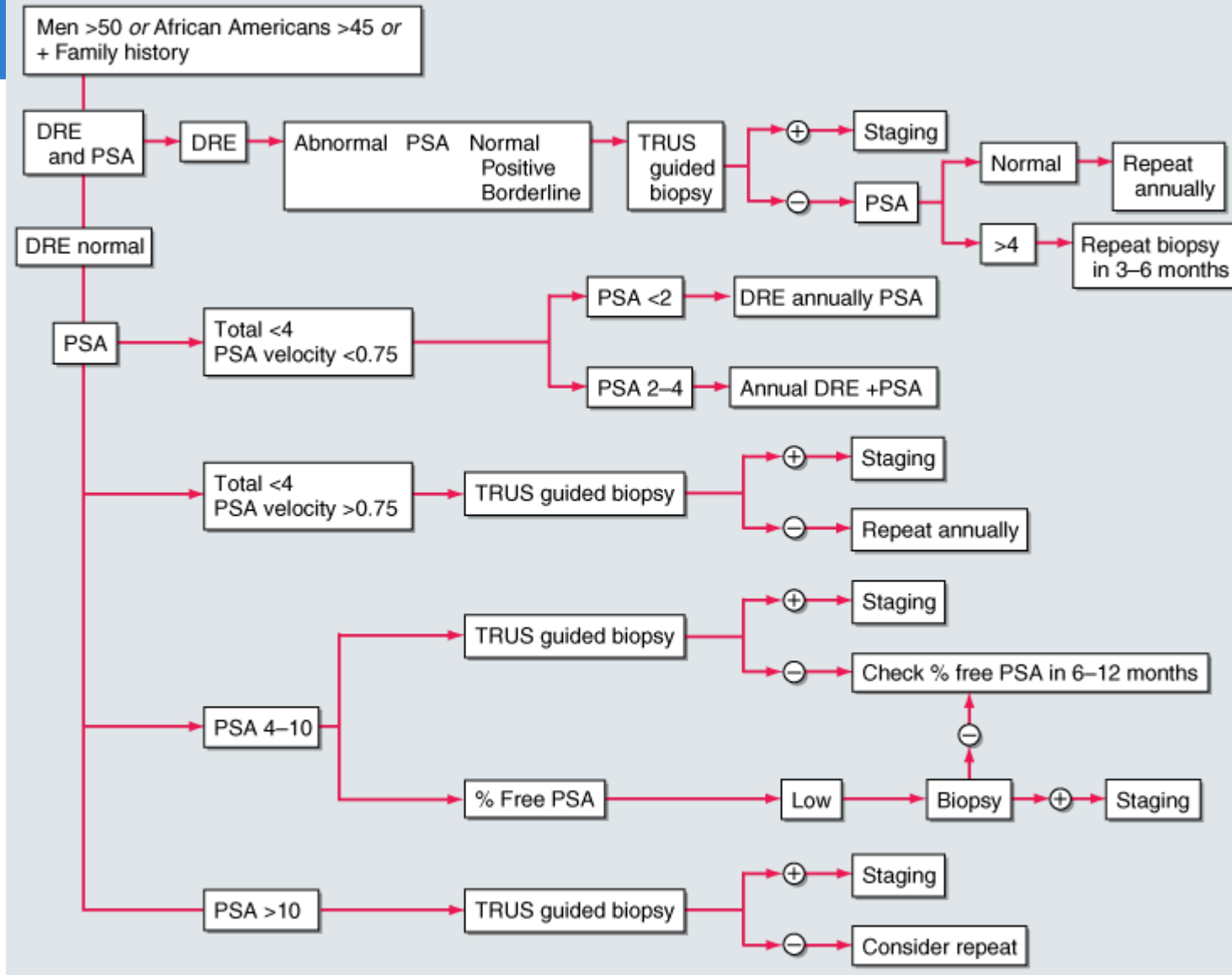
Remita en forma urgente a pacientes con:

- De cualquier edad con hematuria macroscópica sin dolor
- Paciente > 40 años con infección urinaria recurrente o persistente y con hematuria
- > 50 años con hematuria microscópica persistente no explicada
- Con masa que parece tener origen urinario por examen clínico o por imágenes

- Remita en forma urgente a pacientes con edema o masa en testículo

- Remita urgente a pacientes con sospecha de carcinoma de pene: masa o ulceración en el glande o prepucio, con o sin compromiso de la piel del tallo peneano (masas en los cuerpos cavernosos pueden ser por enfermedad de Peyrone y no requieren remisión urgente)

DIAGNOSTIC EVALUATION OF MEN



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Carcinoma de Próstata

- **Diagnóstico**

 - Biopsia ecodirigida transrectal de próstata

- **Patología**

 - Adenocarcinoma (95%).**

 - La diferenciación glandular se clasifica de 1-5 según el grado de diferenciación del componente principal y secundario (Gleason), va de 2 a 10,

 - Gleason menor de 5: Riesgo bajo – bien diferenciado,

 - Gleason de 5-7: riesgo intermedio.

 - Gleason >8: Alto riesgo - pobremente diferenciado

- **Patrones de diseminación**

 - Extensión local – uretra prostática, etc.

 - Metástasis óseas:**

 - osteoblásticas – detectables con eficiencia con gammagrafía ósea, fosfatasas ácidas prostáticas,

 - Metástasis pulmonares.**

Carcinoma de Próstata

TNM

- **T1 - Tumor primario no aparente clínicamente ni visible por imágenes.**
 - T1a - Hallazgo incidental que compromete $\leq 5\%$ del tejido resecado.
 - T1b - Hallazgo incidental que compromete $> 5\%$ del tejido resecado.
 - T1c - Diagnóstico obtenido por biopsia ciega inducida por un PSA elevado.
- **T2 - Tumor confinado a la próstata.**
 - T2a - Compromete sólo un lóbulo de la próstata.
 - T2b - Compromete ambos lóbulos de la próstata.
- **T3 - Tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática.**
 - T3a - Extensión extracapsular.
 - T3b - Invade la vesícula seminal.
- **T4 - Fijado a otras estructuras distinto a las vesículas seminales.**
- **N1 - Ganglios linfáticos comprometidos.**
- **M1 - Metástasis a distancia.**
 - M1a - Ganglios linfáticos no regionales.
 - M1b - Huesos.
 - M1c - Otros sitios.

- **Estadío I: T1a de bajo grado N0 M0;**
- **Estadío II: T1a de alto grado-T2 N0 M0;**
- **Estadío III: T3 N0 M0;**
- **Estadío IV: T4 N0 M0, Cualquier T N1 M0, Cualquier T Cualquier N M1.**

Carcinoma de Próstata



Valoración pronóstica

- **Combinación de variables:**
Estadificación,
PSA,
Puntaje de Gleason al inicio de tratamiento.
- **Puntaje pronóstico (3 puntos)**
Pacientes con Puntaje de Gleason <7,
PSA < 10, Estadío
T1 o T2

3 de 3: > 85% de control a largo plazo con radioterapia.
2 de 3: 65% de control a largo plazo con radioterapia
0-1 de 3: 35% de control a largo plazo con radioterapia

Una cuantificación más precisa se puede obtener en: www.nomograms.org

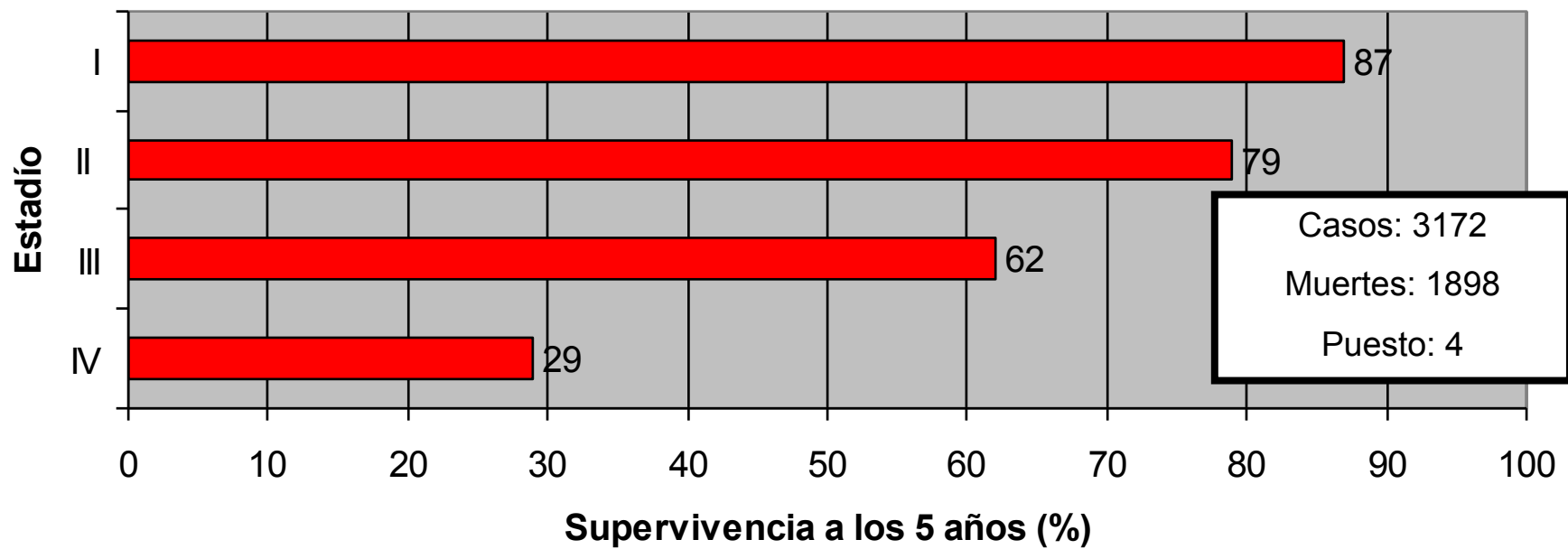
Carcinoma de Próstata

- **Pronóstico (Sobrevivida a 5 años) –**
 - **Estadío I: 87%,**
 - **Estadío II: 79%,**
 - **Estadío III: 62%,**
 - **Estadío IV: 29%**

- **Intención del tratamiento**
 - **Estadíos I-III: Curativo,**
 - **Estadío IV: Paliativo.**



Carcinoma de próstata: Supervivencia estimada por estadio





- **Enfermedad Localizada**

Estadío I, II

Prostatectomía radical,

Radioterapia (externa, braquiterapia) u

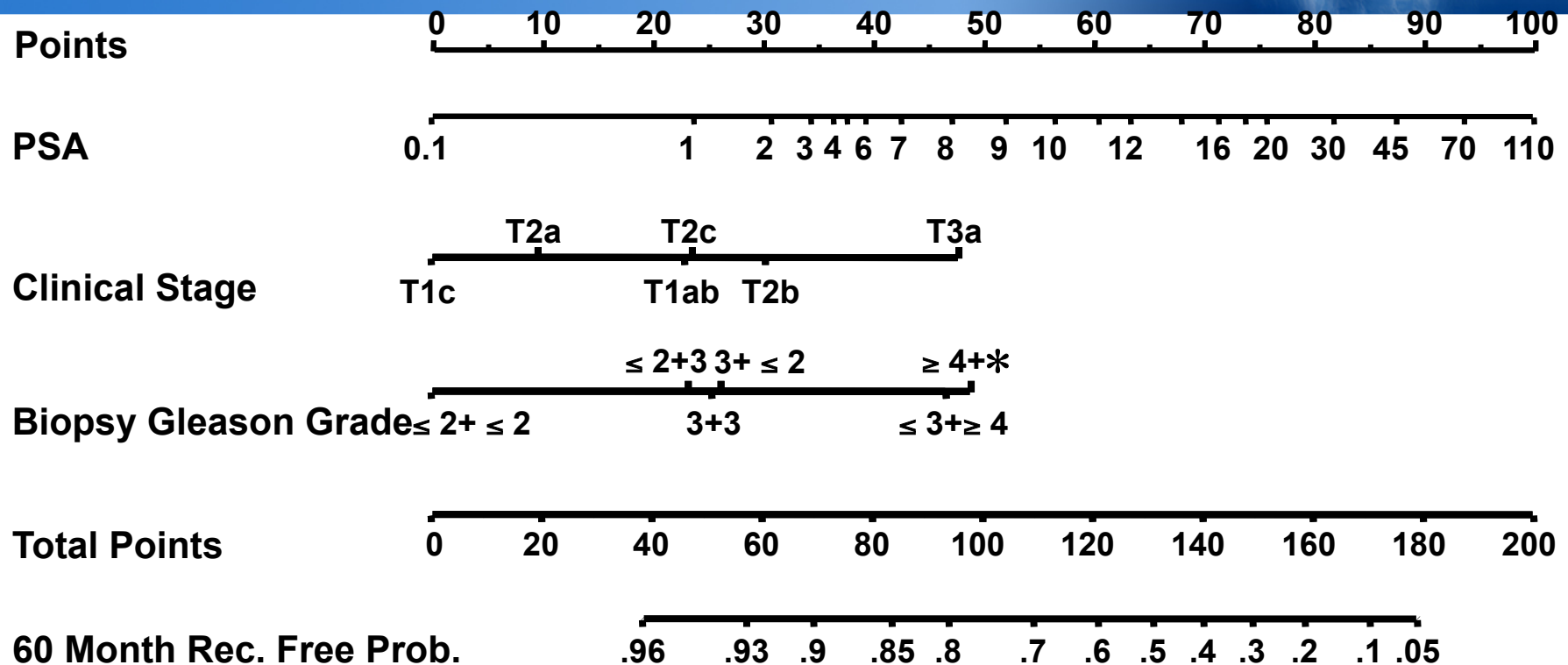
Observación atenta.

**Las 3 estrategias tienen aproximadamente la misma
sobrevida.**

**En el estudio escandinavo se documentó una mejor
calidad de vida en pacientes que fueron tratados con
prostatectomía radical en comparación con observación
atenta**

**Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al: N Engl J
Med 2002 347: 781-789.**

Preoperative Nomogram for Prostate Cancer Recurrence



Instructions for Physician: Locate the patient's PSA on the **PSA** axis. Draw a line straight upwards to the **Points** axis to determine how many points towards recurrence the patient receives for his PSA. Repeat this process for the **Clinical Stage** and **Biopsy Gleason Sum** axes, each time drawing straight upward to the **Points** axis. Sum the points achieved for each predictor and locate this sum on the **Total Points** axis. Draw a line straight down to find the patient's probability of remaining recurrence free for 60 months assuming he does not die of another cause first.

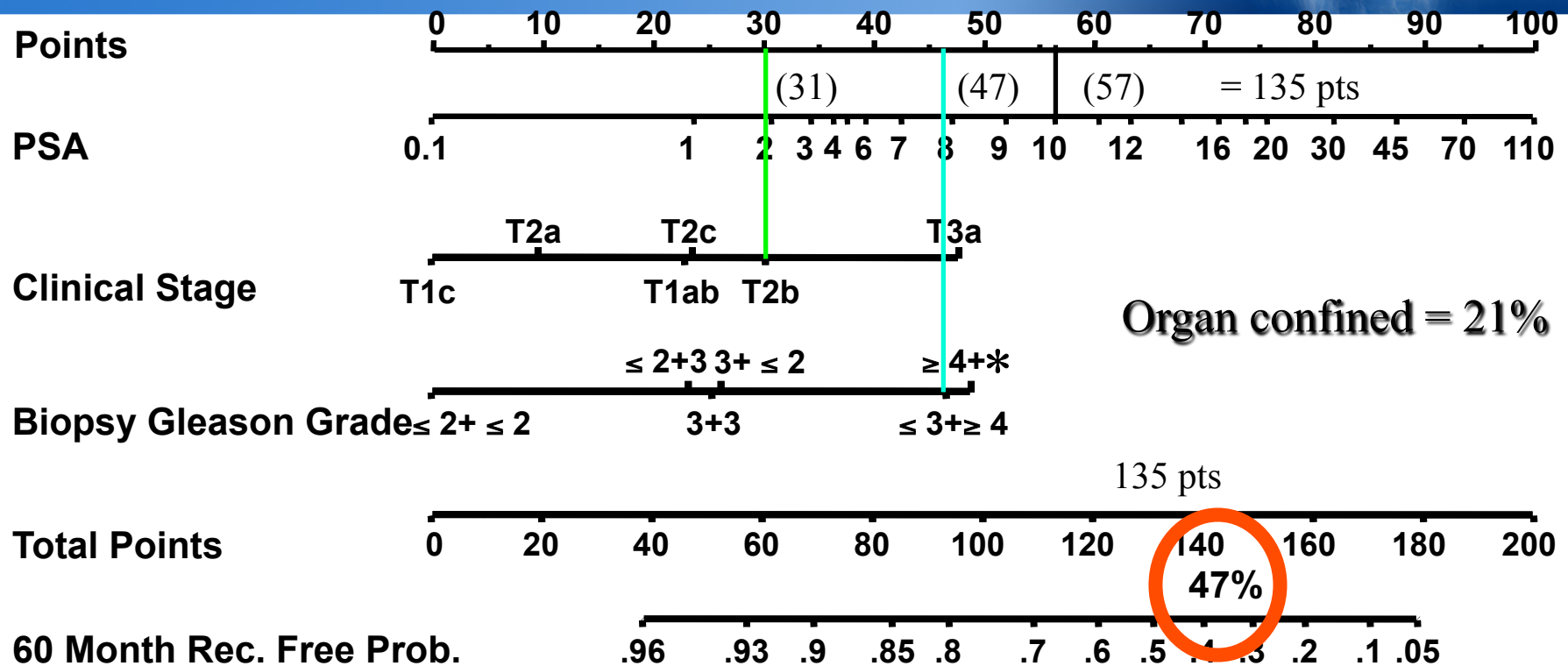
Note: This nomogram is not applicable to a man who is not otherwise a candidate for radical prostatectomy. You can use this only on a man who has already selected radical prostatectomy as treatment for his prostate cancer.

Instruction to Patient: "Mr. X, if we had 100 men exactly like you, we would expect between <predicted percentage from nomogram - 10%> and <predicted percentage + 10%> to remain free of their disease at 5 years following radical prostatectomy, and recurrence after 5 years is very rare."

Kattan MW et al: JNCI 1998; 90:766-771.

1997 Michael W. Kattan and Peter T. Scardino

Preoperative Nomogram for Prostate Cancer Recurrence



Instructions for Physician: Locate the patient's PSA on the **PSA** axis. Draw a line straight upwards to the **Points** axis to determine how many points towards recurrence the patient receives for his PSA. Repeat this process for the **Clinical Stage** and **Biopsy Gleason Sum** axes, each time drawing straight upward to the **Points** axis. Sum the points achieved for each predictor and locate this sum on the **Total Points** axis. Draw a line straight down to find the patient's probability of remaining recurrence free for 60 months assuming he does not die of another cause first.

Note: This nomogram is not applicable to a man who is not otherwise a candidate for radical prostatectomy. You can use this only on a man who has already selected radical prostatectomy as treatment for his prostate cancer.

Instruction to Patient: "Mr. X, if we had 100 men exactly like you, we would expect between <predicted percentage from nomogram - 10%> and <predicted percentage + 10%> to remain free of their disease at 5 years following radical prostatectomy, and recurrence after 5 years is very rare."

Kattan MW et al: JNCI 1998; 90:766-771.

1997 Michael W. Kattan and Peter T. Scardino

Carcinoma de Próstata

La radioterapia externa debe ser practicada con la mejor tecnología disponible

3D CRT (Planeación tomográfica en 3 dimensiones) pues ello disminuye la toxicidad rectal siempre y cuando se utilice durante TODO el curso del tratamiento.

Nguyen LN, Pollack A, Zagars GK. Late effects after radiotherapy for prostate cancer in a randomized dose-response study: results of a self-assessment questionnaire. *Urology* 1998; 51: 991–997.

Michalski JM, Winter K, Purdy JA, et al. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level IV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 735–742

INTENSIDAD MODULADA (IMRT)

Disminuye los riesgos de toxicidad rectal al compararlos con 3D CRT: Menos de 4.5% con proctitis actínica grado II en series grandes con dosis por encima de 80 cGy que es > 20% de las dosis usuales con otras tecnologías

Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1111–1116.

Disminuye el riesgo de disfunción eréctil al disminuir la dosis total a la parte proximal de bulbo peneano.

Los pacientes con riesgo de compromiso de ganglios linfáticos > 15% se benefician de radioterapia pélvica profiláctica junto con terapia hormonal neoadyuvante.

El riesgo de compromiso de ganglios linfáticos pélvicos se puede estimar con la ecuación: $0.66 \times (\text{Valor del PSA}) + (\text{Puntaje de Gleason} - 6)$

Bucci, M. Kara, Bevan, Alison, Roach, Mack, III. Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and Beyond. *CA Cancer J Clin* 2005 55: 117-134.

Carcinoma de Próstata



Toxicidad de diferentes modalidades terapéuticas de cáncer de próstata temprano

Problemas con la erección:

Raro con OA, 60% con C, 45% con T y 45% con B.

Problemas con la retención de la orina (Incontinencia urinaria):

Raro con OA, 9% con C, raro con T y 2-4% con B.

Problemas con el paso de orina, dolor al orinar, necesidad de orinar con frecuencia:

Raro con OA, Raro con C, 8% con T y 10-20% con B.

Diarrea, dolor al defecar, sangre en materia fecal:

Raro con OA, Raro con C, 8% con T y 8% con B.

Riesgo de morir por el tratamiento:

Raro con OA, Raro con C, Raro con T y Raro con B.

La probabilidad de control a largo plazo

Buena con cirugía o radioterapia si el PSA es menor de 10.

Probabilidad es baja si el PSA es mayor de 20.

Observación atenta (OA), cirugía (C) y radioterapia externa (T), radioterapia interna (B).

EFICACIA Y TOXICIDAD DE LA BRAQUITERAPIA, RADIOTERAPIA EXTERNA, PROSTATECTOMÍA Y OBSERVACIÓN ATENTA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA TEMPRANO

Variable	Cirugía (1)	Radioterapia Externa(3)	Braquiterapia (2)	Observación (1)
Eficacia				
Control bioquímico paciente de bajo riesgo (PSA < 10)	88%	85%	70-100%	-
Control bioquímico paciente de medio riesgo (PSA 10-20)	50%	65%	43-89%	-
Control bioquímico paciente de alto riesgo (PSA >20)	25%	35%	30-80%	-
Toxicidad				
Mortalidad por procedimiento	<0.4%	-	-	-
Retención urinaria / Obstrucción urinaria	28%	3%	1.5-22%	44%
Incontinencia urinaria	49%	0%	12%	21%
Cistitis crónica	0%	12.5%	-	-
Hematuria	0%	3%	-	-
Diarrea crónica	0%	9.7%	-	-
Proctitis actínica	0%	7.8%	1-21%	-
Disfunción eréctil	80%	49-70%	14-46%	45%

1. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, et al. The Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4, Quality of Life after Radical Prostatectomy or Watchful Waiting N Engl J Med 2002 347: 790-796

2. Los resultados mostrados de la braquiterapia son en estudios pequeños y posiblemente sobre-estiman la eficacia y subestiman la toxicidad, en tanto que los resultados de prostatectomía y radioterapia son basados en series muy grandes y posiblemente reflejan mejor el comportamiento real. Referencia: Marsiglia H. Tratamiento del carcinoma de próstata, con braquiterapia de baja tasa. Revista Colombiana de Cancerología. 2002 6(1): 4-15 3. Bagashaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. Natl Cancer Inst Monogr 1988:7-47

Carcinoma de Próstata

- **Tratamiento de enfermedad localmente avanzada (Estadío III)**
 - **La probabilidad de control con cirugía es baja en este grupo de pacientes.**
 - **Se recomienda la combinación de bloqueo androgénico (Leuprolide 7.5 mg SC cada mes +/- bicalutamida 150 mg QD) seguida por radioterapia.**

Tratamiento de enfermedad metastásica (Estadío IV)

La intención del tratamiento es paliativo. Se recomienda iniciar terapia hormonal.

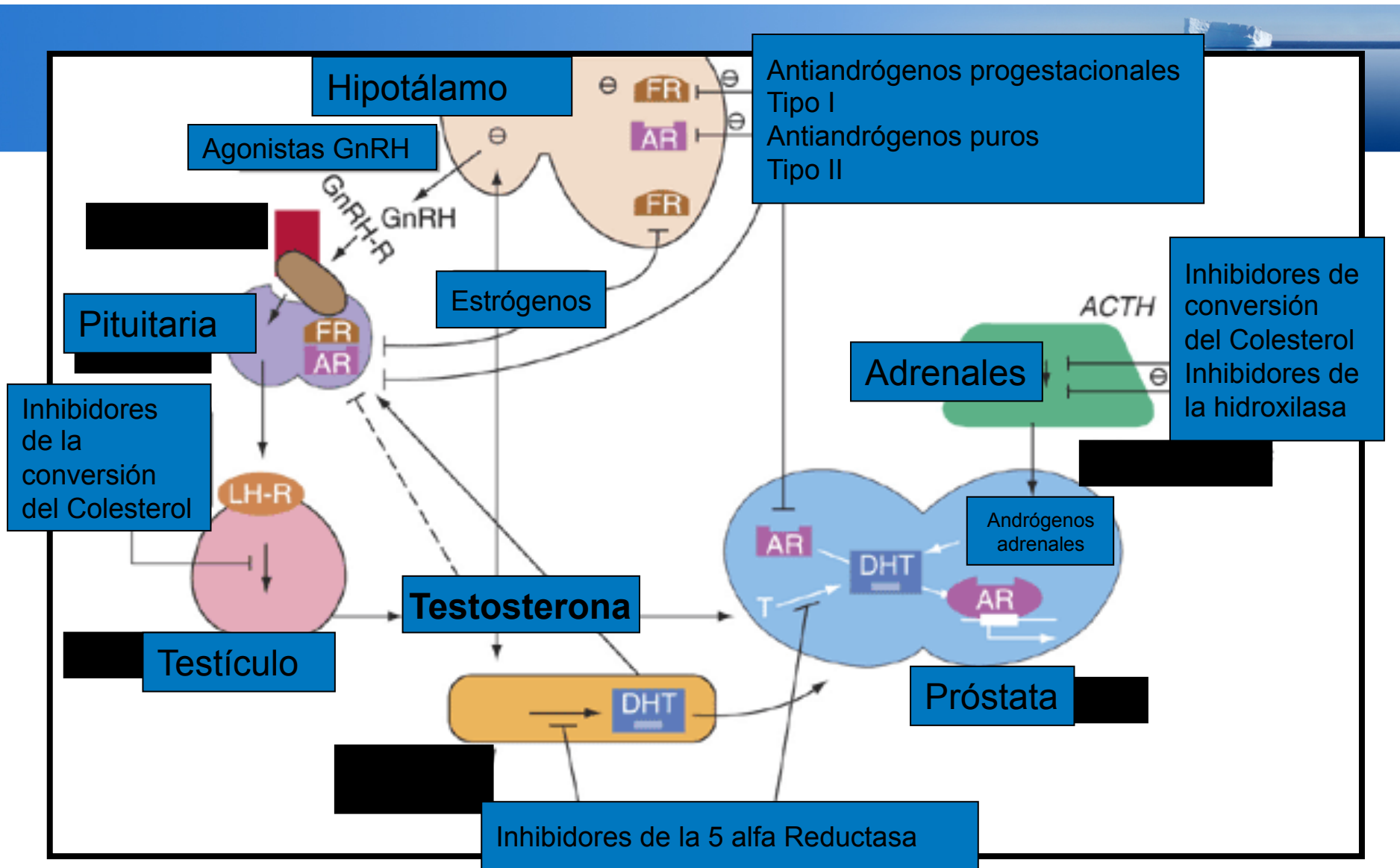
La orquidectomía es la maniobra estándar.

Otras opciones son análogos LHRH con o sin antiandrógenos.

El uso de antiandrógenos sin castración (quirúrgica o química) es inferior a las otras modalidades.

Otras maniobras hormonales se pueden intentar que incluyen

**Ciproterona,
Ketoconazol,
Estrógenos
Abiraterona**



Scher HI. Hyperplastic and Malignant Diseases of the Prostate. In Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Ed. New York, McGraw-Hill, 2005, pp 543-549

MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Nivel	Agente	Dosis	Toxicidades
Agentes Hormonales			
Pituitaria / hipotálamo	Estrógenos	E. Conjugados 1-3 mg cada día	Ginecomastia, síntomas vasomotores, enfermedad tromboembólica, disfunción eréctil
	Agonistas LHRH	Goserelina SC / mes Leuprolide SC / mes	Disfunción eréctil, síntomas vasomotores, ginecomastia, anemia
Adrenales	Ketoconazol	400 mg tid	Insuficiencia adrenal, náuseas, exantema, ataxia
	Aminoglutetimida	250 mg qid	Insuficiencia adrenal, náuseas, exantema, ataxia
	Glucocorticoides	Prednisolona 20-40 mg qd	Sangrado gastrointestinal, retención hídrica y otros
Testiculares	Orquidectomía		Ginecomastia, síntomas vasomotores, disfunción eréctil
Célula prostática	Antiandrógenos	Ciproterona 150 mg qd Flutamida 250 mg tid Bicalutamida 50-150 mg qd	No disfunción eréctil, náuseas, diarrea
Citostáticos			
Quimioterapia	Estramustina	14 mg/kg/día	Mielosupresión, efectos hormonales
	Docetaxel	70-100 mg/m ² cada 21-28d	Mielosupresión, toxicidad gastrointestinal
	Mitoxantrona	12 mg/m ² cada 21 d	Mielosupresión, toxicidad gastrointestinal

Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer: 2007 Update

Clinical Practice Guideline

What are the Standard Initial Treatment Options?

✓ Recommended	Bilateral orchiectomy (surgical castration) Medical castration with luteinizing hormone-releasing hormone agonists Toxicities of castration include hypotestosteronemia, weight gain, mood lability, gynecomastia, fatigue, lassitude, cognitive changes, loss of libido
✗ Not Recommended	Diethylstilbestrol No longer commercially available in North America; associated with cardiovascular toxicities including myocardial infarction, stroke, and pulmonary embolism

Note: Long-term castrate levels of testosterone can induce osteopenia and hypercholesterolemia

Standard Initial Treatment Options (cont'd)

Oncologists should discuss treatment options with their patients

Initial Tx Option	Benefits	Harms
Bilateral Orchiectomy	<ul style="list-style-type: none"> - Rapid palliation - Patient compliance - Relative low costs 	<ul style="list-style-type: none"> - Traumatic - Nonreversible - Toxicities - Minor risk of surgical complications
Medical Castration w/LHRH agonist*	<ul style="list-style-type: none"> - Less emotionally taxing - Potentially reversible - Some toxicity-related symptoms resolve after cessation of therapy 	<ul style="list-style-type: none"> - More expensive than orchiectomy - Toxicities - Patients may experience flare phenomenon (initial worsening of signs/symptoms)

* Contraindicated as monotherapy in men with impending spinal cord compression, urinary obstruction, or pain due to the potential for exacerbating symptoms.

Are Anti-androgens as Effective as other Castration Therapies?

Anti-Androgen	Recommendation	Vs. Medical/Surgical Castration
Nonsteroidal (NSAA) [Agents: bicalutamide, flutamide, nilutamide]	Nonsteroidal monotherapy may be discussed as an alternative	Equivalent overall survival compared to orchiectomy with less toxicity regarding loss of libido and physical capacity
Steroidal [Agents: cyproterone acetate, goserelin acetate]	Steroidal anti-androgen monotherapy <u>should not</u> be offered	Inferior time to progression of disease compared to LHRH agonists

- Both forms of anti-androgens have been associated with hepatotoxicity
- Additional NSAA toxicities include gynecomastia and breast pain
- Cyproterone acetate is only available in Canada and Europe

Is Combined Androgen Blockade better than Castration Alone?

Survival is greater with the addition of a non-steroidal anti-androgen to medical or surgical castration (increased side effects may occur).

Though survival benefits are not yet available, bicalutamide combined androgen blockade should be considered.

- ✓ Commonly-used (Recommended)
- ✓ Once-a-day dosing (Recommended)
- ✓ Lowered gastrointestinal and ophthalmologic side effects than other NSAAs (Recommended)
- ✗ More expensive than other NSAAs though cheaper than newer systemic therapies (Not Recommended)
- ✗ May not be covered by health plans (Not Recommended)

Does Early ADT Improve Outcomes Over Deferred Therapy?

- ▶ For patients with metastatic or progressive Prostate cancer:
 - 17% decrease in relative risk (RR) for Prostate cancer-specific mortality
 - 15% increase in relative risk for non-Prostate cancer-specific mortality
 - No overall survival advantage for immediate institution of androgen deprivation therapy versus waiting until symptom onset for patients
- ▶ For patients with recurrent disease, clinical trials should be considered (if available)
- ▶ The Panel cannot make a strong recommendation for the early use of ADT
- ▶ Patients that decide to wait until symptoms develop before beginning ADT should have regular visits for monitoring

Is Intermittent ADT better than Continuous ADT?

Data are insufficient to support the use of intermittent androgen blockade outside of clinical trials

Ongoing Clinical Trials*		
Clinical Prospective	Trial Name	Status
Timing of androgen deprivation therapy after radical radiation	Timing of Androgen Deprivation (TOAD)	Opened in 2004
	Early vs. Late Androgen Ablation Trial (ELAAT)	Opened in 2006
Intermittent versus continuous androgen therapy	Southwest Oncology Group (SWOG 9346)	Open and accruing patients
	National Cancer Institute Canada (PR7)	Reached accrual goals; first analysis in 2013

* All studies include quality of life as an outcome measure

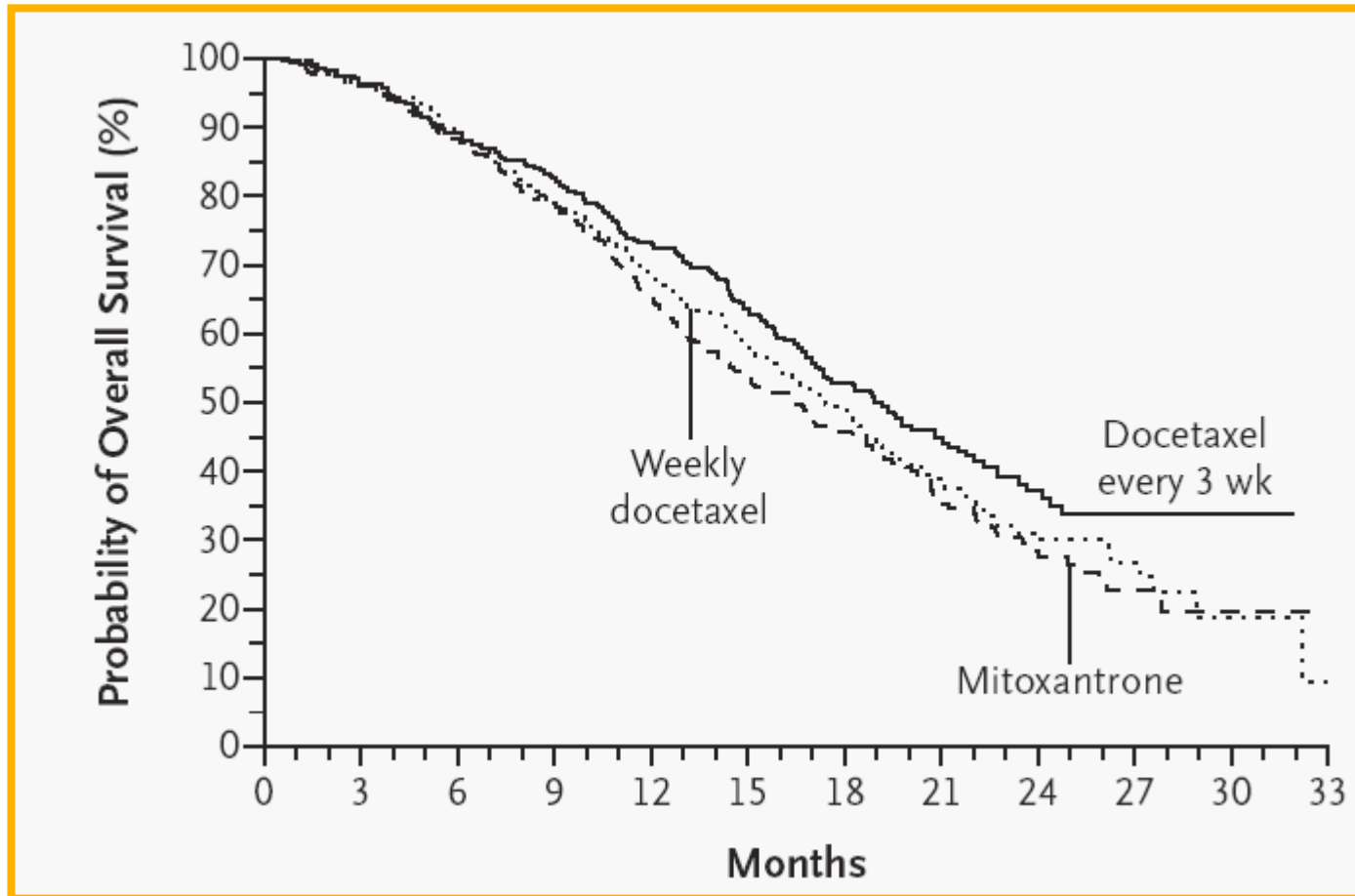
Summary

Treatment Option	✓ Recommended	✗ Not Recommended
Initial Treatment Options	Bilateral orchiectomy or Medical castration with LHRH agonists	DES
Anti-Androgens	NSAA monotherapy may be discussed	Steroidal anti-androgens as monotherapy
Combined Androgen Blockade	CAB should be considered	
Early Use of ADT	Panel cannot make a strong recommendation	
Intermittent Androgen Blockade		Data insufficient to support its use

- **Quimioterapia en cáncer de próstata:**
 - **Docetaxel 75 mg/m² día 1 cada 21 días y prednisona 5 mg BID es superior a otras modalidades de quimioterapia y es estándar de tratamiento en cáncer de próstata hormonorrefractario**

Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. New Engl J Med 351; 1502-1512, 2004.

Docetaxel en cáncer de próstata resistente a la castración



Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. *New Engl J Med* 351; 1502-1512, 2004.