



# PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Díaz, María Celeste

Esquemas terapéuticos en Oncología: vol. 1 / María Celeste Díaz; Carolina Gabay. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2018.

Libro digital, Otros

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-3945-61-8

1. Oncología. 2. Quimioterapia. 3. Análisis de Protocolos. I. Gabay, Carolina II. Título  
CDD 616.994

ISBN 978-987-3945-61-8



9 789873 945618

## **Autoridades**

### **Presidente de la Nación**

Ing. Mauricio Macri

### **Ministra de Salud y Desarrollo Social**

Dra. Carolina Stanley

### **Secretario de Gobierno de Salud**

Dr. Adolfo Rubinstein

### **Directora del Instituto Nacional del Cáncer**

Dra. Julia Ismael

### **Coordinadora administrativa**

Lic. Nahir Elyeche

## **Evaluación de Tecnologías Sanitarias**

### **Coordinadora**

Dra. Celeste Díaz

### **Equipo**

Dra. Johanna Caldano | Dra. Carolina Gabay | Lic. Santiago Pesci

## Índice

Introducción .....	5
Alcance y objetivo.....	6
Metodología .....	7
Cáncer de mama.....	9
Cáncer de colon-recto.....	14
Cáncer de pulmón.....	16
Cáncer de próstata .....	19
Cáncer de cuello uterino .....	21
Anexos.....	22
Bibliografía .....	27

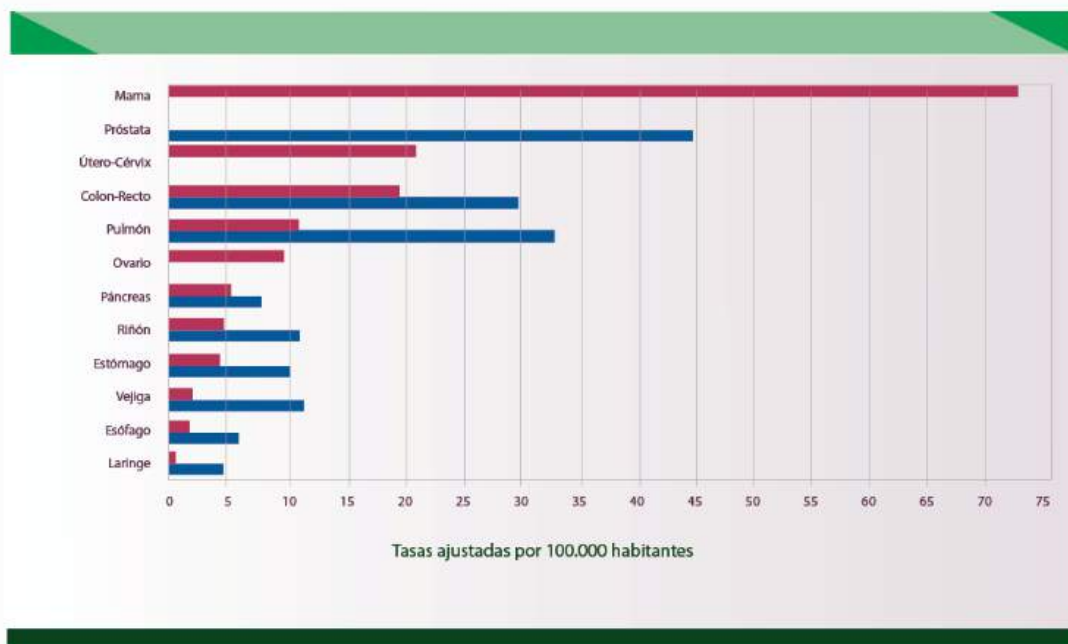
## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son en la actualidad la principal causa de mortalidad mundial. Según estimaciones de la OMS, de los 57 millones de defunciones que se produjeron en 2015 en todo el mundo, 39.5 millones –el 70%– se debieron a ENT, principalmente enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes y enfermedades pulmonares crónicas. El cáncer es la segunda causa de las defunciones por ENT en el mundo. Se estima que en 2015 fue responsable de 8.8 millones de muertes, y más de las dos terceras partes de éstas ocurrieron en países de ingresos bajos y medios.

Según estimas de la IARC, Argentina se ubica en el séptimo lugar en cuanto a incidencia en la región de las Américas, considerando ambos sexos y todos los tumores a excepción de melanoma. Al considerar mortalidad, nuestro país se posiciona en el tercer lugar.<sup>1</sup> Estos indicadores posicionan a nuestro país en un rango de incidencia y mortalidad media-alta.

En cuanto a la incidencia por sitio tumoral diferenciado por sexo, se grafica a continuación de acuerdo a datos publicados por IARC para el año 2012.<sup>2</sup>

**Gráfico 1: Incidencia de cáncer para las principales localizaciones topográficas en varones y mujeres. Tasas ajustadas por edad según población mundial por 100.000 habitantes. Estimaciones de la IARC para Argentina 2012**



<sup>1</sup> Fuente: Predicciones Globocan 2012, IARC.

<sup>2</sup> Análisis de Situación de Salud por Cáncer. Argentina, 2016. SIVER –Ca. INC Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000925cnt-2016-12-21-boletin-epidemiologia.pdf>

En Argentina el cáncer fue la segunda causa de muerte durante el periodo 2011-2015. Con más de 60.000 defunciones anuales representa aproximadamente el 20% de la mortalidad del país (Macías y col).

De acuerdo a datos de RITA (Registro Institucional de Tumores de la Argentina)<sup>3</sup>, más del 50% de los casos registrados presentan estadio clínico ignorado; entre ellos se observa una mayor frecuencia de Estadios II y III en cáncer de mama y cervicouterino, de Estadios III y IV en cáncer colorrectal y Estadio IV en cáncer de pulmón. Estos estadios requerirán en un gran porcentaje tratamiento sistémico en algún punto de la evolución de la enfermedad, como neo o adyuvante o en la etapa avanzada.

## ALCANCE Y OBJETIVO

El presente documento proporcionará un listado de los esquemas terapéuticos utilizados en los tumores sólidos más frecuentes. Se complementará con las recomendaciones basadas en evidencia presentes en las guías elaboradas por el Instituto Nacional del Cáncer, focalizadas en las tecnologías de alto costo para el tratamiento de la enfermedad metastásica.

En el caso de tecnologías de alto costo de reciente aprobación o tecnologías que no han sido incluidas en las GPC vigentes elaboradas por el INC, se efectuará un documento con formato de revisión rápida complementario.

La priorización se efectuó de acuerdo a los datos de incidencia y mortalidad expuestos previamente. Se ha tomado como documento marco el Listado de medicamentos esenciales en Oncología de la OMS (20° edición – 2017)<sup>4</sup>.

Se listarán específicamente en este documento los esquemas indicados en el tratamiento de cáncer de mama, próstata, pulmón, colon-recto y cuello uterino.

Posteriormente se realizará el análisis de esquemas utilizados en el resto de tumores sólidos y hematológicos.

Este documento es material de consulta, no imprime obligación, es una herramienta para el médico y otros profesionales en la planificación de atención a pacientes.

La decisión de cobertura requiere de la elaboración de un marco específico que involucre a los actores clave del proceso. Está previsto realizarse este procedimiento en una segunda instancia, utilizando la metodología formal pertinente, de manera explícita y transparente.

**Objetivo:** establecer con base en la mejor evidencia disponible, los esquemas terapéuticos utilizados por sitio tumoral y estadio.

**Población diana:** pacientes con patología oncológica susceptible de recibir tratamiento con quimioterapia o en combinación con otras modalidades terapéuticas.

---

<sup>3</sup> <http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/rita-presentacion-avances-y-resultados-2012-2015/>

<sup>4</sup> Disponible en <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf?ua=1>

**Usuarios:** oncólogos clínicos, radioterapeutas, cirujanos oncológicos, personal de enfermería oncológica, médicos residentes de oncología, decisores en salud, relacionados con el Ministerio de Salud de la Nación.

## METODOLOGÍA

Se decidió implementar un mecanismo de adaptación de guías de práctica clínica (GPC) existentes para la temática propuesta.

**Metodología de búsqueda:** se realizó una búsqueda sistemática de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue entre 2013 hasta 2018 inclusive. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, Epistemonikos, The Cochrane library, Tripdatabase; búsquedas manuales.

La búsqueda bibliográfica y selección de evidencia se efectuó en forma independiente por dos miembros del área de Evaluación de tecnología sanitaria del Instituto Nacional del Cáncer. En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

Los criterios de inclusión fueron:

- idioma inglés o español;
- fecha de publicación: 2013-2018;
- adultos mayores de 18 años;
- guías de práctica clínica.
- Patologías: cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cancer colorrectal, cáncer de cuello uterino.

Criterios de exclusión:

- otro idioma por fuera del inglés o español;
- otra situación clínica por fuera a la analizada;
- otra patología.

Las GPC seleccionadas surgidas de la búsqueda, fueron valoradas en su calidad con el instrumento AGREE II - Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (ver Anexo 1). Esta herramienta permite puntuar a las GPC con un máximo de 23 puntos a lo largo de 6 dominios: 1. alcance y objetivo; 2. participación de los implicados; 3. rigor en la elaboración; 4. claridad y presentación; 5. aplicabilidad y 6. independencia editorial.

Las GPC de alta calidad seleccionadas, fueron luego analizadas en su pertinencia con una escala de concordancia de acuerdo al objetivo de esta adaptación. Esta escala toma en cuenta la concordancia entre población objetivo, intervenciones consideradas, ámbito de aplicación. La puntuación es 0=ausente, 1=baja, 2=elevada (ver Anexo 2).

Luego de este proceso, se seleccionaron las GPC de mayor calidad y pertinentes. En caso de contar con recomendaciones discordantes o ausencia de nivel de recomendación, se complementó la información con una búsqueda de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Los resultados de la búsqueda y términos MESH se resumen en anexos.

### **PAUTAS PARA LA INCLUSIÓN DE ESQUEMAS TERAPÉUTICOS**

Se priorizó la inclusión de acuerdo a los siguientes criterios:

a) Recomendaciones fuertes: comprenden recomendaciones de categoría 1 o nivel I o A (de acuerdo a la metodología empleada en la GPC), con calidad de evidencia alta. Implican recomendaciones reconocidas como estándar de cuidado.

b) Recomendaciones condicionales: aquellas de categoría 2 o nivel II o B (de acuerdo a la metodología empleada en la GPC), con una calidad de evidencia alta.

En el caso de esquemas para el tratamiento de enfermedad avanzada que incluyan tecnologías de alto costo, se hace referencia al algoritmo terapéutico propuesto en las guías elaboradas por el INC, que contienen las respectivas recomendaciones basadas en evidencia.

### **La revisión externa estuvo a cargo de los siguientes organismos:**

**AAOC**

**SAC**

**Foro de alto costo**

**PAMI**



**CÁNCER DE MAMA**
**ADYUVANCIA / NEOADYUVANCIA**
**QUIMIOTERAPIA**
**HER 2 NEGATIVO**

DROGAS	DOSIS	VÍA	DÍAS	FRECUENCIA
AC Adriamicina Ciclofosfamida 4 ciclos + GCSF AC (mismas dosis) 4 ciclos	60 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>	iv iv	1 1	c/14d c/14d  c/21d
AC>T Adriamicina Ciclofosfamida 4 ciclos + GCSF > Paclitaxel 4 ciclos +GCSF ó Paclitaxel	60 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>  175 mg/m <sup>2</sup>  80 mg/ m <sup>2</sup>	iv iv  iv  iv	1 1  1  1	c/14d c/14d  c/14d  semanal x 12
AC>T Adriamicina Ciclofosfamida 4 ciclos > Paclitaxel	60 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>  80 mg/ m <sup>2</sup>	iv iv  iv	1 1  1	c/21d c/21d  semanal x 12
AC>T Adriamicina Ciclofosfamida 4 ciclos > Docetaxel 4 ciclos	60 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>  100 mg/ m <sup>2</sup>	iv iv  iv	1 1  1	c/21d c/21d  c/21d
TC Docetaxel Ciclofosfamida 4 ciclos + GCSF	75 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>	iv iv	1 1	c/21d c/21d
TAC Adriamicina Ciclofosfamida Docetaxel 6 ciclos + GCSF	50 mg/m <sup>2</sup> 500 mg/m <sup>2</sup> 75 mg/ m <sup>2</sup>	iv iv iv	1 1 1	c/21d c/21d c/21d
CMF Ciclofosfamida Metotrexato 5FU	600 mg/ m <sup>2</sup> 40 mg/ m <sup>2</sup> 600 mg/ m <sup>2</sup>	iv iv iv	1 y 8 1y8 1y8	c/28d c/28d c/28d

Nota: Se excluyen los esquemas que contienen epirubicina debido a los resultados del ensayo clínico NSABP B-36, que evaluó la combinación FEC por 6 ciclos en mujeres con cáncer de mama sin compromiso ganglionar axilar VS AC por 4 ciclos sin demostrar diferencias en supervivencia libre de enfermedad con menor toxicidad y mejor calidad de vida para el uso de AC<sup>5</sup>

### **HER2 POSITIVO(T>1 cm o N1)**

DROGAS	DOSIS	VÍA	DÍAS	FRECUENCIA
AC>T + T Adriamicina Ciclofosfamida 4 ciclos > Paclitaxel + Trastuzumab (1 año)	60 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>  80 mg/ m <sup>2</sup>  4mg/kg carga luego 2 mg/kg ó luego 6 mg/kg	iv iv  iv iv	1 1  1 1	c/21d c/21d  semanal x 12  semanal  c/21d
T + T Paclitaxel + Trastuzumab (1 año)	80 mg/ m <sup>2</sup>  4mg/kg carga luego 2 mg/kg ó luego 6 mg/kg	iv iv iv	1 1 1	semanal x 12  semanal  c/21d
TC+T Docetaxel Carboplatino 6 ciclos + Trastuzumab (1 año)	75 mg/m <sup>2</sup> AUC 6  4mg/kg carga luego 2 mg/kg ó luego 6 mg/kg	iv iv iv	1 1 1	c/21d c/21d  semanal  c/21d
TC+T Ciclofosfamida Docetaxel	600 mg/m <sup>2</sup> 75 mg/ m <sup>2</sup>	iv iv	1 1	c/21d c/21d

<sup>5</sup> Abstract S3-02: NSABP B-36: A randomized phase III trial comparing six cycles of 5-fluorouracil (5-FU), epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) to four cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC) in patients (pts) with node-negative breast cancer Jacobs A Samuel, et al. Cancer Res May 1 2015 (75) (9 Supplement) S3-02; DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS14-S3-02

4 ciclos + Trastuzumab (1 año)	4mg/kg carga luego 2 mg/kg ó luego 6 mg/kg	iv	1	semanal c/21d
AC>T + T Adriamicina Ciclofosfamida 4 ciclos > Docetaxel 4 ciclos + Trastuzumab (1 año)	60 mg/m <sup>2</sup> 600 mg/m <sup>2</sup>  100 mg/ m <sup>2</sup>  4mg/kg carga luego 2 mg/kg ó 8 mg/kg carga luego 6 mg/kg	iv iv  iv  iv  iv	1 1  1  1  1	c/21d c/21d  c/21d  semanal  c/21d

Nota: Puede ser utilizado como alternativa Trastuzumab en su forma de aplicación subcutánea a una dosis equivalente fija de 600 mg independiente del peso del paciente c/21d.

## HORMONOTERAPIA

### PREMENOPÁUSICAS

Tamoxifeno 20 mg día por 5 años (+/- ablación ovárica: calidad de evidencia moderada).

Inhibidor de aromatasas por 5 AÑOS + ablación ovárica (sobre todo en pacientes con alta posibilidad de recurrencia (joven, N+, tumores de alto grado)).<sup>6,7</sup>

Al cumplir los 5 años :

-cumple criterios de postmenopáusica > extendida con IA por 5 años o extendida con tamoxifeno por 5 años

-cumple criterios de premenopáusica considerar tamoxifeno por 5 años

### POSTMENOPÁUSICAS

Inhibidor de aromatasas 2-3 años luego tamoxifeno hasta completar 5 años

Inhibidor de aromatasas por 5 años

<sup>6</sup>Francis PA<sup>1</sup> et al SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression premenopausal breast cancer *N Engl J Med.* 2015 Jan 29;372(5):436-46. doi: 10.1056/NEJMoa1412379. Epub 2014 Dec 11.

<sup>7</sup>Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. Olivia Pagani, M.D. et al. *N Engl J Med* 2014; 371:1071-18 DOI: 10.1056/NEJMoa1404037

Tamoxifeno por 5 años, luego 5 años de inhibidor de aromatasa.

Tamoxifeno por 10 años.

Nota: No está esclarecida la estrategia y duración óptima (IA inicial, secuencial o extendida). Si bien los múltiples estudios debido a diferentes diseños no son pasibles de comparaciones indirectas, hay un meta-análisis<sup>8</sup> donde en la comparación IA vs tamoxifeno vs tamoxifeno por 2-3 años seguido de IA, el uso de regímenes que contengan IA mejora la sobrevida libre de enfermedad sin impacto en la sobrevida global.

## **ENFERMEDAD AVANZADA**

Se toma como referencia algoritmo terapéutico presente en la Guía elaborada por el INC, tanto para los tratamientos en enfermedad avanzada HER2 negativo y HER2 positivo en donde se incluyen las recomendaciones de tecnologías de alto costo.<sup>9</sup>

### **HORMONOTERAPIA**

a) Inhibidores de aromatasa:

Anastrozol 1 mg/d VO

Letrozol 2,5 mg/d VO

Exemestano 25 mg/d VO

a) Anti estrógenos:

Fulvestrant 500 mg IM día 0, 500 mg IM día 14, luego 500 mg IM c/28 d.

Tamoxifeno 20 mg/d VO.

---

<sup>8</sup>Dowsett M<sup>1</sup>, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen J Clin Oncol. 2010 Jan 20;28(3):509-18. doi: 10.1200/JCO.2009.23.1274. Epub 2009 Nov 30

<sup>9</sup>Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/category/recursos-de-comunicacion/publicaciones-y-material-para-equipos-de-salud/evaluacion-de-tecnologias-sanitarias-manuales-y-guias-de-salud/>.

**QUIMIOTERAPIA**

DROGAS	DOSIS	VIA	DIAS	FRECUENCIA
Capecitabina	1000-1250 mg/m <sup>2</sup> c/12 hs	vo	1-14	c/21 d
Gemcitabina	800-1200 mg/m <sup>2</sup>	iv	1-8-15	c/28 d
Vinorelbine	25 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	Semanal
Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup> ó 80 mg/m <sup>2</sup>	iv iv	1 1	c/21 d semanal
Docetaxel	60-100 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d

## CÁNCER DE COLON-RECTO

### ADYUVANCIA / NEOADYUVANCIA

#### TRATAMIENTO CONCURRENT (QT/RT) CÁNCER DE RECTO

DROGAS	DOSIS	VIA	DIAS	FRECUENCIA
Capecitabina	825 mg/m <sup>2</sup> c/12 hs	vo	Lun a viernes	5 semanas
5FU / LV 5FU + Leucovorina	Bolo 400 mg/m <sup>2</sup> Bolo 20 mg/ m <sup>2</sup>	iv iv	Día 1-4	Semana 1 y Semana 5

### QUIMIOTERAPIA

DROGAS	DOSIS	VIA	DIAS	FRECUENCIA
Capecitabina	1000-1250 mg/m <sup>2</sup> c/12 hs	vo	1-14	c/21 d 6 meses
5FU / LV Leucovorina 5FU	Bolo 500 mg/m <sup>2</sup> Bolo 500 mg/ m <sup>2</sup>	iv iv	1 1	Semanal x 6 sem (Repetir c/ 8 sem por un total de 6 meses)
CAPOX Oxaliplatino Capecitabina	130 mg/m <sup>2</sup> 1000 mg/m <sup>2</sup> c/12 hs	iv vo	1 1-14	c/21 d 6 meses
mFOLFOX <sub>6</sub> Oxaliplatino Leucovorina 5FU	85 mg/m <sup>2</sup> Bolo 400mg/m <sup>2</sup> Bolo 400mg/m <sup>2</sup> IC 46-48 hs: 2400 mg/m <sup>2</sup>	iv iv iv	1 1 1 1	c/14 d 6 meses

## ENFERMEDAD AVANZADA

Se toma como referencia algoritmo terapéutico presente en la Guía elaborada por el INC para los tratamientos en enfermedad avanzada, en donde se incluyen las recomendaciones de tecnologías de alto costo<sup>10</sup>.

## QUIMIOTERAPIA

DROGAS	DOSIS	VIA	DIAS	FRECUENCIA
Capecitabina	820-1250 mg/m <sup>2</sup> c/12 hs	vo	1-14	c/21 d
5FU / LV Leucovorina 5FU	Bolo 400 mg/m <sup>2</sup> Bolo 400mg/m <sup>2</sup> IC 46-48 hs: 2400 mg/m <sup>2</sup>	iv iv	1 1	c/14 d
5FU / LV Leucovorina 5FU	Bolo 500 mg/m <sup>2</sup> Bolo 500 mg/ m <sup>2</sup>	iv iv	1 1	Semanal x 6 sem Repetir c/ 8 sem
Irinotecan	125 mg/m <sup>2</sup> ó 180 mg/m <sup>2</sup> ó 300-350 mg/m <sup>2</sup>	iv iv iv	1 y 8 1 1	c/21 d c/14 d c/21 d
CAPOX Oxaliplatino Capecitabina	130 mg/m <sup>2</sup> 1000 mg/m <sup>2</sup> c/12 hs	iv vo	1 1-14	c/21 d 6 meses
mFOLFOX <sub>6</sub> Oxaliplatino Leucovorina 5FU	85 mg/m <sup>2</sup> Bolo 400mg/m <sup>2</sup> Bolo 400mg/m <sup>2</sup> IC 46-48 hs: 2400 mg/m <sup>2</sup>	iv iv iv	1 1 1 1	c/14 d
FOLFIRI Irinotecan Leucovorina 5FU	180 mg/m <sup>2</sup> Bolo 400mg/m <sup>2</sup> Bolo 400mg/m <sup>2</sup> IC 46-48 hs: 2400 mg/m <sup>2</sup>	iv iv iv	1 1 1	c/14 d
FOLFOXIRI Oxaliplatino Irinotecan Leucovorina 5FU	85 mg/m <sup>2</sup> 165mg/m <sup>2</sup> Bolo 400mg/m <sup>2</sup> Bolo 400mg/m <sup>2</sup> IC 46-48 hs: 2400 mg/m <sup>2</sup>	iv iv iv iv	1 1 1 1	c/14 d

<sup>10</sup>Díaz M.C. et al. Terapia de alto costo en cáncer de colorrectal avanzado / - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2017. Disponible en : <http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/drogas-de-alto-costo-en-el-tratamiento-del-cancer-colorrectal-avanzado/>

## CÁNCER DE PULMÓN (NO PEQUEÑAS CÉLULAS)

### ADYUVANCIA

Pacientes con resección completa (sin evidencia macroscópica de enfermedad) EIB-IIA (T> mayor a 4 cm), EIIB-III A.

Los esquemas basados en carboplatino se reservan para pacientes que no estén aptos para el uso de cisplatino<sup>11</sup>.

DROGAS	DOSIS	VIA	DIAS	FRECUENCIA
Cisplatino	50 mg/m <sup>2</sup>	iv	1 y 8	c/28 d
Vinorelbine	25 mg/m <sup>2</sup>	iv	1, 8, 15, 22	4 ciclos
ó				
Cisplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/28 d
Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup>	iv	1, 8, 15, 22	4 ciclos
ó				
Cisplatino	75-80 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d
Vinorelbine	25-30 mg/m <sup>2</sup>	iv	1 y 8	4 ciclos
Cisplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d
Etopósido	100 mg/ m <sup>2</sup>	iv	1-3	4 ciclos
Cisplatino	75 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d
Gemcitabina	1250 mg/ m <sup>2</sup>	iv	1 y 8	4 ciclos
Cisplatino	75 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d
Docetaxel	75 mg/ m <sup>2</sup>	iv	1	4 ciclos
Carboplatino	AUC 6	iv	1	c/21 d
Paclitaxel	200 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	4 ciclos
Carboplatino	AUC 5	iv	1	c/21 d
Gemcitabina	1000 mg/m <sup>2</sup>	iv	1 y 8	4 ciclos
Histología No escamoso				
Cisplatino	75 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d
Pemetrexed	500 mg/ m <sup>2</sup>	iv	1	4 ciclos
Carboplatino	AUC 5	iv	1	c/21 d
Pemetrexed	500 mg/ m <sup>2</sup>	iv	1	4 ciclos

Un meta-análisis de datos individuales (LACE, 2008) que incluyó 5 ECA (ALPI, IALT, ANITA, JBR.10 y BLT.10) con 4584 pacientes y una mediana de seguimiento de 5,1 años, demostró un beneficio absoluto en SVG a 5 años de 5,4% (HR: 0,89 ;IC95% 0,82-0,96 ;p= 0,005) (I<sub>2</sub>:6%;P=0,37). El HR según estadio fue de 1,41 (IC95% 0,96 -2,09) para IA, de 0,93 (IC 95% 0,78 -1,10) para IB Y DE 0,83 (IC95% 0,73-0,95) para estadios II A III. Cisplatino/vinorelbine

<sup>11</sup>Gary M. Strauss, James E. Herndon II, Michael A. Maddaus, David W. Johnstone, Elizabeth A. Johnson, David H. Harpole, Heidi H. Gillenwater, Dorothy M. Watson, David J. Sugarbaker, Richard L. Schilsky, Everett E. Vokes, and Mark R. Green. Adjuvant Paclitaxel Plus Carboplatin Compared With Observation in Stage IB Non-Small-Cell Lung Cancer: CALGB 9633 With the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. Journal of Clinical Oncology 2008 26:31, 5043-5051



mostró mayor beneficio en supervivencia libre de enfermedad pero mayor toxicidad (la dosis total de CDDP recibida fue mayor en pacientes tratados con vinorelbina<sup>12</sup>).

Otro meta-análisis de datos individuales, actualizado en 2010, incluyó 26 trabajos con un total de 8447 pacientes. El aumento de la SVG fue de 4% a 5 años ( $p=0,40$ ,  $I_2=4\%$ ) (HR 0,86 (IC95% 0,81 - 0,92;  $p=0,0001$ ). No hubo diferencia ES ( $p\geq 0,10$ ) en subgrupos definidos por edad, género, histología, PS o estadio. El aumento de la tasa de SVG a 5 años fue de 3% en estadio IB y de 5% en los estadios II a III.<sup>13</sup>

En estos meta-análisis no fue evaluado el empleo de pemetrexed. Un ECA de fase II comparó el uso en tumores de histología no escamosa de cisplatino vinorelbina vs pemetrexed con un total de 132 pacientes. En 3 años de seguimiento, la tasa de muerte no fue diferente entre ambos tratamientos (objetivo secundario) (HR 0,594; IC95% 0,165–2,131;  $p=0,424$ )<sup>14</sup>.

### **NEOADYUVANCIA**

La neoadyuvancia se encuentra reservada para pacientes estrictamente seleccionados, empleándose los mismos esquemas que los utilizados en adyuvancia.<sup>15</sup>

### **AVANZADOS E III IRRESECABLES**

Esquemas utilizados en concurrencia con RT.

El uso de carboplatino o cisplatino como radiosensibilizante en ECOG 2 no está recomendado en la guía ESMO (IA) y no es mencionado como opción en la guía NCCN.

Cuál es el esquema de elección no ha sido elucidado. En general se basa en estudios hechos en estadio IV. Como excepción, el estudio PROCLAIM<sup>16</sup> comparó el uso de cisplatino etoposido vs cisplatino pemetrexed en tumores de estirpe no escamosa localmente avanzados que no pudo demostrar mejoría en la eficacia aunque si se observó menor toxicidad hematológica con el uso de pemetrexed.

---

<sup>12</sup>Pignon J.P y col. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group *J Clin Oncol* 26:3552-3559. © 2008

<sup>13</sup>NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radio-therapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. *Lancet* 2010; 375: 1267–77

<sup>14</sup>Kreuter M et al *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):85-93. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.014. Three-Year Follow-Up of a Randomized Phase II Trial on Refinement of Early-Stage NSCLC Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin and Pemetrexed versus Cisplatin and Vinorelbine (the TREAT Study).

<sup>15</sup>Lim E, Harris G, Patel A. et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1380–1388. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and metaanalysis of individual participant data. *Lancet* 2014; 383: 1561–1571.

<sup>16</sup>Senan S, Brade A, Wang LH et al. PROCLAIM: randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 953–962

DROGAS	DOSIS	VIA	DIAS	FRECUENCIA
Cisplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	iv	1 y 29	semanal x 5
Viblastina	5 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	
Cisplatino	50 mg/m <sup>2</sup>	iv	1, 8, 29, 36	
Etopósido	50 mg/m <sup>2</sup>	iv	1-5 y 29-33	
Carboplatino	AUC 2	iv	1	semanal
Paclitaxel	45-50 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	semanal
Histología No escamoso				
Cisplatino	75 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	4 ciclos
Carboplatino	AUC 5	iv	1	c/21 d
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	4 ciclos

### AVANZADOS E IV

Se toma como referencia algoritmo terapéutico presente en la Guía elaborada por el INC para los tratamientos en enfermedad avanzada, en donde se incluyen las recomendaciones de tecnologías de alto costo<sup>17</sup>.

DROGAS	DOSIS	VIA	DIAS	FRECUENCIA
Cisplatino	30 mg/m <sup>2</sup>	iv	1-3	c/21-28 d
Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup>	iv	1 y 8	4 ciclos
Cisplatino	100 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup>	iv	1-3	4 ciclos
Cisplatino	80 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d
ó Carboplatino + Gemcitabina	AUC 5 1000 mg/m <sup>2</sup>	iv iv	1 1, 8, 15	4 ciclos
Cisplatino	80 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d
ó Carboplatino + Docetaxel	AUC 5 75 mg/m <sup>2</sup>	iv iv	1 1	4 - 6 ciclos
Cisplatino	AUC 6 175 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d
ó Carboplatino + Paclitaxel		iv	1	4 - 6 ciclos
Histología No escamoso				
Cisplatino	75 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	4 ciclos
Carboplatino	AUC 5	iv	1	c/21 d
Pemetrexed	500 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	4 ciclos

<sup>17</sup>Gabay C. et al. Terapia de alto costo en el tratamiento del cáncer de pulmón metastásico - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2016.

Disponible en : <http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/drogas-de-alto-costo-en-el-tratamiento-del-cancer-de-pulmon-avanzado/>

## CÁNCER DE PRÓSTATA

### TERAPIA DE DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA (TDA)

Agonistas LHRH

Leuprolide 7.5 mg IM c/ 28 d

Ó 22.5 mg IM cada 12 semanas

Antiandrógenos

Bicalutamida 50 mg VO 1-28 diario

### ESTRÓGENO

Dietilestilbestrol (DES) 1-3 mg VO 1-28 diario

### MANEJO INICIAL

En la enfermedad localizado: las conductas dependerán del riesgo y expectativa de vida del paciente.

Sobre evidencia relacionada a vigilancia activa ver Guía INC<sup>18</sup>

### ADYUVANCIA

Expectativa de vida mayor a 5 años y riesgo alto o muy alto:

- TDA 2-3 años asociado a radioterapia externa o 1-3 años si se utilizó braquiterapia.

- TDA si post prostatectomía radical presenta compromiso ganglionar.

Expectativa de vida mayor a 10 años y riesgo intermedio desfavorable:

- TDA si post prostatectomía radical presenta compromiso ganglionar.

Riesgo intermedio desfavorable independientemente expectativa de vida.

-TDA asociado a radioterapia externa por 4-6 meses.

Expectativa de vida mayor a 5 años y compromiso regional:

-TDA asociado a radioterapia externa como neo-adyuvante y concurrente por 2-3 años

---

<sup>18</sup>Cesaroni S. et al. Terapia de alto costo en el tratamiento del cáncer de próstata localizado y metastásico - 1a ed.. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Instituto Nacional del Cáncer, 2015.

Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/recursos-de-comunicacion/drogas-de-alto-costo-en-el-tratamiento-del-cancer-de-prostata-localizado-y-avanzado/>

### **NEOADYUVANCIA**

-Previa a cirugía: no recomendado

-Se emplean los mismos esquemas que para adyuvancia

-TDA por 4-6 meses en pacientes con enfermedad de alto riesgo que reciban radioterapia definitiva, debiendo ser considerada esta estrategia en aquellos de riesgo intermedio.

### **ENFERMEDAD DISEMINADA**

Se toma como referencia algoritmo terapéutico presente en la Guía elaborada por el INC para los tratamientos en enfermedad avanzada, en donde se incluyen las recomendaciones de tecnologías de alto costo

### **CASTRACIÓN NAIVE**

Mo

-Agonistas LHRH +/- antiandrógeno u observación

M1

-Agonistas LHRH +/- antiandrógeno u observación

-TDA+ Docetaxel 85 mg/m<sup>2</sup> iv día 1 c/21 d + Prednisona 10 mg/d vo.

(Recomendación en Guía INC)

**CASTRACIÓN RESISTENTE** Definición: progresión, bioquímica, clínica o por imágenes con testosterona menor a 50 ng/dl

Mo

Tiempo de duplicación de PSA < a 10 meses: observación

Tiempo de duplicación de PSA > a 10 meses: otra terapia hormonal, de acuerdo a lo recibido previamente

M1

-Continuar tratamiento hormonal para mantener testosterona menor a 50 ng/dl

El esquema a emplear dependerá de los esquemas utilizados previamente

Nota: se excluyen esquemas de quimioterapia que contienen Estramustina y Mitoxantrona dado que tienen menor eficacia comparada con Docetaxel, por tal motivo las GPC actuales no expresan una recomendación explícita.

## CÁNCER DE CUELLO UTERINO

### ADYUVANCIA

Posterior AHT (Ganglios positivos, márgenes positivos, compromiso de parametrios)

Tratamiento concurrente<sup>19</sup>: Radioterapia + Cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> semanal

### ESTADIOS IB2-IVA

Tratamiento concurrente<sup>20</sup>: Radioterapia + Cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> semanal ó Cisplatino 30 mg/m<sup>2</sup> días 1,2,3 cada 21 días

Alternativa: Cisplatino asociado a Fluorouracilo.

### RECURRENTE O METASTÁSICO

1ª línea<sup>21</sup>:

DROGAS	DOSIS	VIA	DIAS	FRECUENCIA
Cisplatino	50 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21
Paclitaxel	135 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	
Carboplatino	AUC 5	iv	1	c/21 d
Paclitaxel	135 mg/ m <sup>2</sup>	iv	1-3	4 ciclos
Cisplatino	50 mg/m <sup>2</sup>	iv	1	c/21 d
Topotecan	0.75 mg/ m <sup>2</sup>	iv	1-3	

Para la indicación de Bevacizumab ver Revisión Rápida publicada<sup>22</sup>

2ª línea

Quimioterapia agente único (Cisplatino, Carboplatino, Paclitaxel de acuerdo a lo utilizado en primera línea).

Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 10. Art. No.: CD006469. DOI: 10.1002/14651858.CD006469.pub2.

<sup>19</sup>Meng XY<sup>1</sup>, Liao Y<sup>2</sup>, Liu XP<sup>3</sup>, Li S<sup>1</sup>, Shi MJ<sup>4</sup>, Zeng XT. Concurrent cisplatin-based chemoradiotherapy versus exclusive radiotherapy in high-risk cervical cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016 Mar 31;9:1875-88. doi: 10.2147/OTT.S97436. eCollection 2016

<sup>20</sup>Green, J. A., Kirwan, J. M., Tierney, J. F., Symonds, P., Fresco, L., Collingwood, M., & Williams, C. J. (2001). Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 358(9284), 781-786. doi:10.1016/s0140-6736(01)05965-7

<sup>21</sup>Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD006469. DOI: 10.1002/14651858.CD006469.pub2.

<sup>22</sup>Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001330cnt-20180918-v2-revision-rapida-bv.pdf>

## ANEXOS

### ANEXO 1. AGREE II

El AGREE II es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas<sup>23</sup>. Evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la calidad de algunos aspectos de las recomendaciones. Ofrece una valoración de la validez de una guía, es decir, la probabilidad de que la guía logre los resultados esperados.

No valora el impacto de una guía sobre los resultados en los pacientes. El instrumento comprende 23 ítems agrupados en 6 dominios. Cada dominio intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía.

**Alcance y Objetivo** (ítems 1-3) se refiere al propósito general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes.

**Participación de los implicados** (ítems 4-7) se refiere al grado en el que la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.

**Rigor en la elaboración** (ítems 8-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

**Claridad y presentación** (ítems 15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

**Aplicabilidad** (ítems 19-21) hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costes.

---

<sup>23</sup> The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version, [www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)

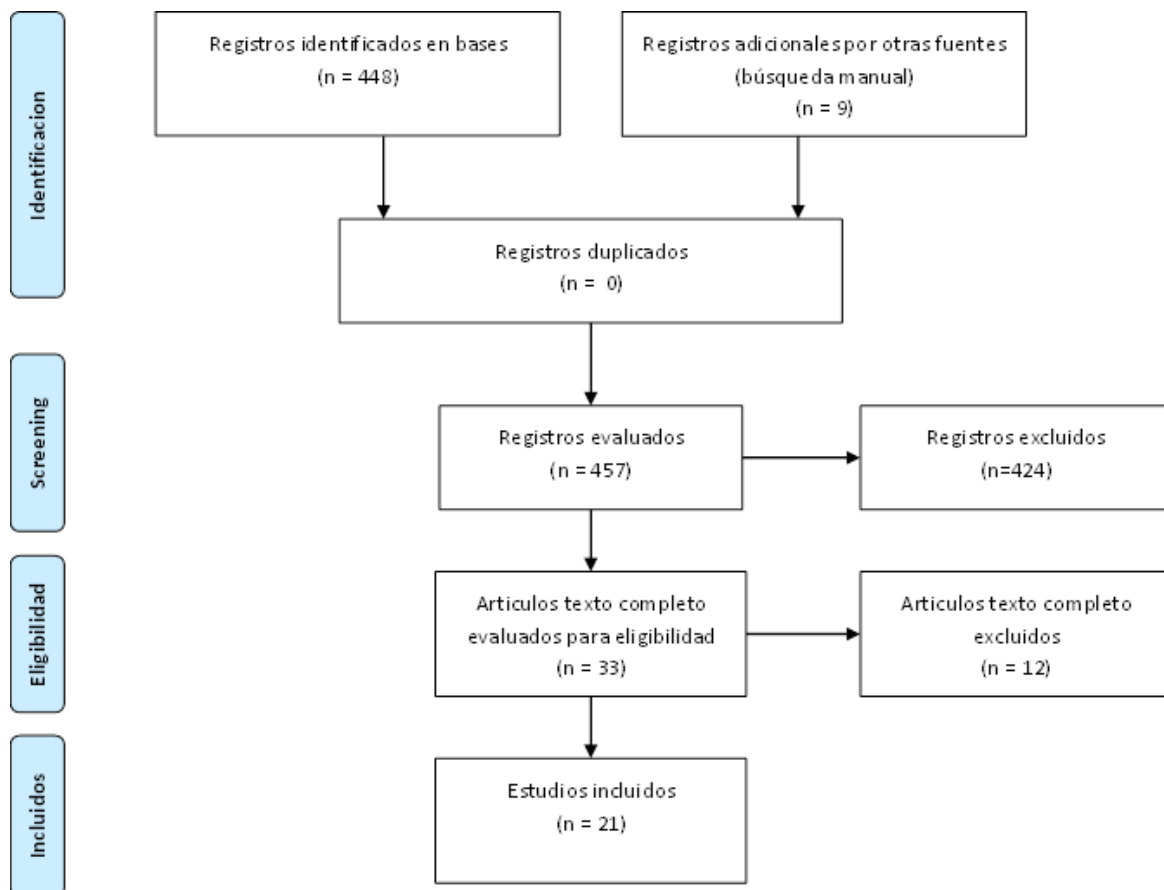
## ANEXO 2. HERRAMIENTA PARA ANÁLISIS DE PERTINENCIA DE GPC.

### ANÁLISIS DE PERTINENCIA

Para el análisis de la pertinencia de cada guía, evalúe la concordancia entre lo planteado en el alcance de la guía en desarrollo y el objetivo, pacientes diana, ámbitos de atención, profesionales diana, intervenciones consideradas y resultados esperados planteados de cada una de las guías seleccionadas. En cada caso, utilice una escala de concordancia de 0 a 2 (0 = ausente; 1 = baja; 2 = elevada). COMPLETE SOLO LAS CELDAS EN BLANCO

Título	Organismo Elaborador	URL/ referencia	Evaluador	ANÁLISIS DE LA PERTINENCIA						Es la GPC pertinente
				Objetivo de la Guía	Pacientes diana	Ámbitos de atención	Profesionales diana	Intervenciones consideradas	Resultados esperados	
Antenatal Care	National Institute for Clinical Excellence	<a href="http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=C0006fulguideline">http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=C0006fulguideline</a>	Evaluador 1	1	2	2	2	2	1	SI
			Evaluador 2	2	2	2	2	2	2	2

## ANEXO 3. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA. GRÁFICO PRISMA



#### **ANEXO 4. TÉRMINOS MESH**

"Breast Neoplasms"[Mesh] AND "Practice Guideline"[Publication Type] AND  
("2013/08/31"[PDat] : "2018/08/29"[PDat])

"Colorectal Neoplasms"[Mesh] AND "Practice Guideline"[Publication Type] AND  
("2013/08/31"[PDat] : "2018/08/29"[PDat])

"Lung Neoplasms"[Mesh] AND "Practice Guideline"[Publication Type] AND  
("2013/08/31"[PDat] : "2018/08/29"[PDat])

"Prostatic Neoplasms"[Mesh] AND "Practice Guideline"[Publication Type] AND  
("2013/08/31"[PDat] : "2018/08/29"[PDat])

("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]) AND "Practice Guideline" [Publication Type] AND  
("2013/08/31"[PDat] : "2018/08/29"[PDat])

#### **ANEXO 5. LISTADOS DE GPC INCLUIDAS POR CALIDAD Y PERTINENCIA**

##### **CÁNCER DE MAMA**

3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). Cardoso F y col, Ann Oncol. 2017 Jan 1;28(1):16-33. doi: 10.1093/annonc/mdw544. PMID: 28177437

Cancer de mama NCCN v.2018 Disponible en  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

ASCO: Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. Giordano y col. Published online before print June 25, 2018, DOI: 10.1200/JCO.2018.79.2697

ASCO: Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer. Denduluri y col. Published online before print May 22, 2018, DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8604

ASCO: Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. Rugo y col. Published online before print May 23, 2016, DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1487

ASCO: Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer Update on Ovarian Suppression. Burstein y col. Published online before print February 16, 2016, DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9573

##### **CANCER COLORRECTAL**

Cancer de colon NCCN v.2018 Disponible en:  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)



Cancer de recto NCCN v.2018 Disponible en:  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)

Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv22-iv40. doi: 10.1093/annonc/mdx224. PMID: 28881920

### **CANCER DE PULMÓN**

Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Novello y col. *Ann Oncol* (2016) 27 (suppl 5): v1-v27

Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. Kris MG y col *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2960-2974. PMID: 28437162

Cancer de pulmón NCCN v.2018. Disponible en:  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

### **CANCER DE PRÓSTATA**

Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Parker y col. *Annals of Oncology*, Volume 26, Issue suppl\_5, 1 September 2015, Pages v69–v77, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv222>

ESMO eUpdate 28 September 2017: New treatment recommendation for androgen-deprivation therapy (ADT) plus abiraterone/prednisone as first-line treatment for metastatic, hormone-naïve, prostate cancer

ASCO: Second-Line Hormonal Therapy for Men with Chemotherapy-Naïve Castration-Resistant Prostate Cancer PCO. Virgo y col. Published online April 25, 2017, DOI: 10.1200/JCO.2017.72.8030

ASCO: Optimizing Anticancer Therapy in Metastatic Non-castrate Prostate Cancer. Morris y col. Published online ahead of print April 2, 2018, DOI: 10.1200/JCO.2018.78.0619

Cancer de prostata NCCN v. 2018 Disponible en:  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf)

### **CANCER DE CÉRVIX**

Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv72-iv83. doi: 10.1093/annonc/mdx220. PMID: 28881916

Cancer cervical NCCN v. 2018 Disponible en:

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf)

Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline. Linus T. Chuang, y col. DOI: 10.1200/JGO.2016.003954 Journal of Global Oncology 2, no. 5 (October 1 2016) 311-340

Practice guidelines for management of cervical cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. MyongCheol Lim y col. J GynecolOncol. 2017 May;28(3):e22. English. Published online Mar 15, 2017.

<https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e22>

## **Bibliografía**

Macías y col. Atlas de mortalidad por cáncer: Argentina, 2011-2015 / Guillermo Macías; Laura Limardo; María Graciela Abriata. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2017.

Esandi y col. Guía para la adaptación de Guías de Práctica Clínica. Min. Salud República Argentina. Academia nacional de medicina. 2007 Disponible en:  
<http://msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000954cnt-guia-adaptacion-practica-clinica.pdf>