

❖ CARCINOMA NASOFARINGEO (CNF)

• VEB; Epidemiología y Clasificación Patológica

El carcinoma nasofaríngeo, es una de las múltiples expresiones oncológicas del virus de Epstein-Barr (VEB), siendo el linfoma de Burkitt una de las más asociadas; aunque se conoce el papel de la oncogénesis viral en otros linfomas, tumores de estómago y tumores de musculo liso. Sobre todo en pacientes donde coexisten con alteraciones crónicas de la inmunidad. El carcinoma nasofaríngeo puede englobarse dentro de estas, donde no es considerada enfermedad marcador de SIDA, pero se observa una mayor incidencia en pacientes HIV +.

Si bien, existen distintos subtipos histológicos; cada uno con un grado de participación variable del virus en la oncogénesis; el papel que juega el mismo es indiscutible, dado que más del 95% de los tumores tienen expresión de proteínas relacionadas al VEB.

El término de carcinoma nasofaríngeo debe utilizarse, según la OMS, para la descripción de todos aquellos tumores de células escamosas de localización primaria en la nasofaringe. Posteriormente se los clasifica en Queratinizantes o No Queratinizantes, estos últimos dividiéndose en diferenciados o indiferenciados.

Los tumores escamosos Queratinizantes, también podrían ser llamados clásicos o tipo I de la OMS, tienden a parecerse histológicamente a otros tumores de cabeza y cuello escamosos, observándose en pacientes con factores claros de exposición ambiental, como ser el alcohol, tabaco y humo de fogatas. Si bien estos factores contribuyen al desarrollo tumoral, la presencia de VEB aun en estos subtipos de tumores es frecuente, probablemente sea necesario el mecanismo viral para el desarrollo de potencial maligno, de esas células expuestas a factores externos carcinogénicos.

Los tumores No Queratinizantes, siendo estos más (Subtipo II OMS) o menos (Subtipo III OMS) diferenciados, tienen una relación más estrecha con los mecanismos oncogénicos virales del VEB. Los tumores No queratinizantes son los diagnosticados dentro de las áreas denominadas endémicas para esta patología. Como ser el sudeste asiático, particularmente el de China, y algunas zonas del Norte y Centro de África. Epidemiológicamente se encuentra menos de 1 caso cada 100000 habitantes año de esta patología fuera de estas regiones, considerándose una patología poco frecuente, pero dentro de estas áreas endémicas el valor puede elevarse a más de 25 cada 100000 habitantes año.

La presencia del virus en estas áreas no puede considerarse como factor único para el desarrollo del tumor, dado que la prevalencia global de infección crónica del VEB supera el 90% de la población adulta global. El VEB es un virus de la familia Herpesviridae, doble cadena de ADN, estos virus generan infecciones agudas primarias clínicas o subclínicas, para luego integrarse al genoma de nuestras células y establecer latencia.

Se postulan otras causas probables de asociación que generen mayor susceptibilidad al desarrollo oncogénico:

HLA: Mayor asociación a HLA A2, AW19, BW46 and B17

Variantes de CYP450: Variantes que afectan el metabolismo de Nitrosaminas, entre otros carcinogénicos

Factores ambientales: Consumo de conservas saladas, tabaquismo, polución.

En algunos casos se ha documentado co-infección con virus del VPH, incluyendo casos donde el VEB era negativo. La histología en estos, establece patrones no queratinizantes poco diferenciados, pero con un aspecto basaloide, algo similar a los hallazgos asociados a HPV +.

Es una patología más frecuente en hombres (2,5 a 5 hombres por 1 mujer). Tiene un primer pico de incidencia entre los 20 y 30 años, y luego el riesgo se mantiene hasta los 50 años, para empezar a decrecer en forma posterior.

Conociendo la asociación con el VEB, en los pacientes con diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo, pueden encontrarse niveles de Ac contra el VEB. Hay aumento de la IgG e IgA anti-capside viral (VCA) y anti-EA e IgG anti EBNA. Puede cuantificarse también las copias del virus en sangre a través de PCR. La posibilidad de monitoreo a través de un análisis de laboratorio, en un tumor que no es fácilmente accesible al examen clínico, sumado al alto riesgo en zonas endémicas, hace que estos Ac puedan ser utilizados como métodos de screening, principalmente para detección precoz. Así como también la cantidad de copias en sangre post tratamiento de quimio y radioterapia concurrente, está en relación inversamente proporcional al éxito terapéutico de este tratamiento. Dado que a mayor cantidad de expresión viral en sangre, mayor índice de actividad tumoral.

Algunas de las alteraciones moleculares halladas en estos tumores tienen relación con la pérdida de estructuras que codifican genes supresores de tumores. Como ser deleciones del brazo corto del cromosoma 3 y 9, encontradas en más del 50% de estos tumores, donde se codifican 3 genes importantes: P16, CDKN2A y CDKN2B. Otros hallazgos moleculares relevantes están relacionados al número de copias existentes. La sobreexpresión de CCND1, más del 90% de los tumores la presentan, genera un crecimiento y proliferación celular no controlada.

- **ESTADIFICACIÓN. TNM y CLINICA**

A diferencia de otros tumores de CyC que han tenido modificaciones importantes en la última clasificación de la AJCC 8va Edición. Ha habido pocos cambios en relación a las estadificaciones previas.

El T0 se incorpora para aquellos pacientes que se presentan con adenopatías laterocervicales, sin hallazgos de tumor primario, pero con positividad para EBV en los mismos a través de técnicas de IHQ.

Desaparecen términos ambiguos como espacio masticatorio y fosa supraclavicular. Se agregan reparos y elementos anatómicos. Esto debido, principalmente, a la necesidad de lograr una mejor y correcta delimitación tumoral, a los fines de lograr una mejor planificación dentro de los tratamientos de radioterapia, que cumplen un papel fundamental en el tratamiento de esta patología. Mejor delimitación, menor toxicidad. Si bien esto puede ser aplicable a otros sitios de la anatomía humana, en el pequeño espacio confinado a la nasofaringe se encuentran estructuras vitales, las cuales deben ser expuestas a la mínima toxicidad posible. Considerando la gran cantidad de respuestas completas y largos sobrevividores que existen; así como también la posibilidad de re-irradiación en una enfermedad que ha demostrado ser sensible a la radioterapia previamente.

A fin de eliminar subgrupos considerados no necesarios:

Se agruparon todos los N3a y N3b previos en N3 actual; definiéndose al mismo como toda adenopatía de más de 6 cms de diámetro independiente de su localización.

Se agruparon los IVa y IVb en IVa. El previo IVc (M1, con metástasis a distancia) es ahora un IVb. Desaparece Estadio IVc.

T

TX Tumor primario no hallado

T0 Tumor primario no hallado, pero con adenopatias cervicales VEB +.

T1 Tumor confinado a la nasofaringe, o extensión a la orofaringe o cavidad nasal sin compromiso parafaríngeo.

T2 Tumor con extensión al espacio parafaríngeo, y/o compromiso de tejidos blandos adyacentes (músculos pterigoides mediales y laterales y músculos prevertebrales)

T3 Tumor con infiltración de: estructuras óseas de la base del cráneo, vértebras cervicales, pterigoides óseo, y/o senos paranasales.

T4 Tumor con extensión intracraneal, compromiso de pares craneales, hipofaringe, orbita, glándula parótida, extensión mayor a partes blandas que supere los músculos pterigoides mediales y laterales.

N

NX No se pueden evaluar ganglios locales

NO Sin compromiso ganglionar

N1 Metástasis ganglionar unilateral en ganglios del o metástasis uni o bilaterales en espacio retrofaríngeo. Todas de menos de 6 cms y por encima del borde caudal del cartílago cricoides

N2 Metástasis bilaterales en ganglios linfáticos cervicales. Todas de menos de 6 cms y por encima del borde caudal del cartílago cricoides

N3 Metástasis ganglionares uni o bilaterales de más de 6 cms., o con extensión por debajo del cartílago cricoides.

M

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

Estadio 0

Tis, N0, M0

Estadio I

T1, N0, M0

Estadio II

T0-1, N1, M0
T2, N0-1, M0

Estadio III

T0-2, N2, M0
T3, N0-2, M0

Estadio IVa

T4, N0-2, M0
Cualquier T, N3, M0

Estadio IVb

Cualquier T, Cualquier N, M1

Los carcinomas nasofaríngeos tienen alto riesgo de enfermedad a distancia. Siendo los sitios metastásicos más frecuentes, el pulmón, huesos e hígado. La afectación ganglionar por debajo de las clavículas, ya sea mediastinal, axilar o retroperitoneal, es considerada M1. Presentándose como estadios IVb, entre el 10 y el 15% de los pacientes diagnosticados.

La afectación primaria tumoral, suele encontrarse en las inmediaciones de la fosita de Rosenmuller, tiene diseminación precoz hacia la orofaringe y espacio retrofaringeo. El compromiso nodal precoz es característico de esta patología, y no es infrecuente, entre 25 a 40%; dependiendo de las series, el compromiso ganglionar N3, principalmente por tamaño superior a los 6 cms. Siendo este un factor asociado a una

mayor probabilidad de enfermedad a distancia, así como también de beneficio asociado a la quimioterapia de inducción.

El paso primario para la estadificación debe incluir una historia clínica, examen físico, endoscopia directa o indirecta y estudios por imágenes. El examen clínico debe estar focalizado a la búsqueda de adenopatías homo y contralaterales, pares craneales, así como también signos de afectación a distancia. El análisis de laboratorio debe incluir enzimas hepáticas y FAL, dado el probable potencial metastásico. La evaluación endoscópica permite observar invasión directa hacia orofaringe, hipofaringe y cavidad nasal.

Dentro de los estudios por imágenes. La RM es lo más recomendado, dado que es el estudio de mayor sensibilidad por el contraste con tejidos blandos subyacentes y la posibilidad de detectar invasión a la base del cráneo. La TC también es una alternativa válida. Siempre el mejor estudio es aquel que nos permite objetivar correctamente el T a fin de poder elegir el mejor tratamiento.

La evaluación de metástasis a distancia está recomendado para pacientes con N + o tumores T3-T4. Dentro de estos estudios. El PET-TC es el estudio de preferencia, dada la sensibilidad para detección de enfermedad a distancia, segundos tumores primarios, y la posibilidad de cotejar RM para la mejor evaluación global de los ganglios locales; teniendo en cuenta además, que el SUV es un factor independiente de pronóstico. También es un método valido la TC de tórax, abdomen y pelvis junto con un centellograma óseo.

● PRESENTACION Y FACTORES PRONOSTICOS

Por lo general, el CNF se diagnostica en etapas avanzadas de su enfermedad, en aquellas zonas donde la patología no es endémica, y no se realizan intervenciones para su detección precoz.

La presentación clásica de este tumor es la triada de: tumoración laterocervical, obstrucción nasal con sangrado e hipoacusia (asociada a otitis serosa). Aunque rara vez en los tumores se presentan los 3 elementos en forma simultánea.

La afectación de pares craneales se da en el 15 al 20% del total de los casos. Siendo los más frecuentemente afectados el V, el VI y el XII. Le siguen el III y el IV, que se ven afectados por invasión del seno cavernoso. Esto da un aspecto clínico típico, que consiste en la caída del parpado, y la desviación hacia arriba y adentro del ojo.

La afectación de los pares puede estar relacionado con la invasión tumoral propiamente dicha, o lo que puede verse afectado es la salida de los nervios del cráneo, por compresión extrínseca asociada a adenopatías. Teniendo en cuenta la gran red de vasos linfáticos y sus vías de drenaje hacia la vena yugular interna, espacio cervical posterior y espacio retrofaringeo.

La RM es particularmente útil para la evaluación de este componente, ya sea para determinar la posibilidad de erosión de la base de cráneo, así como también para evaluar el recorrido y trayecto de los pares a fin de determinar su invasión o compresión.

La incidencia de falla de control local es superior en los T3 y T4. No siendo tan clara la diferencia entre T1 y T2. El tumor T4 tiene un claro impacto en sobrevida. Siendo francamente menor en todos los análisis retrospectivos.

Las ADP también tienen un impacto, no en control local, sino en sobrevida. Dado que a mayor N, menor probabilidades de sobrevida, dado que también tiene una mayor posibilidad de metástasis a distancia, a lo largo de toda la evolución de la enfermedad. El sexo femenino es un factor pronóstico positivo en todos los estudios retrospectivos. El subtipo histológico también es un factor pronóstico independiente. Los menos ligados a la oncogénesis por el EBV-HPV son los que tienen el peor pronóstico (subtipo I o clásico).

- **TRATAMIENTOS ESPECIFICOS**

- ✓ **Estadios precoces**

Los pacientes con tumores Estadio I deben ser tratados con RT exclusiva. Dada la inaccesibilidad del cavum a la opción quirúrgica de inicio, el poco espacio para generar márgenes oncológicos seguros, la gran morbilidad de las cirugías, y el excelente pronóstico con el tratamiento radiante exclusivo. Debe ser considerado siempre tratamiento unimodal.

Lo mismo puede extrapolarse a tumores estadios II, que pueden ser considerados precoces. Aunque en algunos casos con factores pronósticos adversos, síntomas, o decisión de equipo multidisciplinario, puede considerarse la QRT como tratamiento primario.

El tratamiento estándar es la IMRT. En general, se utiliza fusión de imágenes durante la planificación, con RMN o PET, de modo de mejorar la delineación de los volúmenes de tratamiento. En todos los casos se prefiere planificación con boost simultáneo integrado, con dosis de 70, 63 y 56 Gy en 7 semanas para los volúmenes de riesgo alto, intermedio y bajo respectivamente. La delineación de volúmenes debe seguir estrictamente las guías internas del área de radioterapia. Actualmente se adhiere al consenso internacional de delineación de tumores de nasofaringe para la definición tanto del volumen primario como para el cuello. El uso de braquiterapia se limita a situaciones excepcionales.

Los pacientes con estadios locoregionalmente avanzados son tratados con quimioterapia y radioterapia concurrente (ver más adelante). Los pacientes con estadios tempranos son pasibles de tratamiento de radioterapia exclusiva normofraccionada.

El control local para estadios I-II es de entre 80 y 90%. El mismo cae a 30 y 65% en tumores T3 y T4. Las recaídas son más frecuentes dentro de los primeros tres años de finalizado el tratamiento, y como se mencionó, relacionado al estadio de la enfermedad.

- ✓ **Estadios locoregionalmente avanzados**

Los tumores locoregionalmente avanzados deben incluir tratamientos multimodales. Existen estudios, que demuestran que como la gran mayoría de tumores que requieren tratamientos multimodales, los resultados globales son mejores en centros que presenten alto volumen de pacientes al año.

La quimio y radioterapia concurrente, es el tratamiento estándar para tumores de nasofaringe estadios III y IV. Desde el estudio de Al Sarraf et al, Intergroup 99, la adición de quimioterapia al tratamiento estándar de RT, junto con quimioterapia

adyuvante en forma posterior al tratamiento, aumento el control locorregional y la sobrevida global entre un 30 a un 40%.

A partir del año 1998, teniendo en cuenta el claro impacto generado por este estudio, es que el tratamiento mencionado es estándar, frente a RT sola. En estos casos se indica tratamiento concurrente de cisplatino 100 mg/m² cada 21 días junto a RT. Seguido de un esquema de PF (cisplatino 100 mg/m² Día 1 + 5FU 1000 mg/m² Día 1-5 cada 21 días) por 3 ciclos.

Los mejores controles locales y la sobrevida global se observan en estudios con utilización de quimio y radioterapia concurrente. La adición de quimioterapia a la RT estándar mejoran estos resultados. Confirmado en un estudio del año 2005 de Chan et al, que comparaba solamente QRT Vs RT, observándose esta diferencia estadísticamente significativa en sobrevida y control, a favor del tratamiento concurrente.

Existen otros estudios fase II y fase III que apoyan la utilización de quimio y radioterapia concurrente. Aun con drogas, distintas al cisplatino -se comparó carboplatino, oxaliplatino, y aun así cisplatino a dosis semanales- siempre vs RT exclusiva, el agregado de quimioterapia siempre aporta beneficio estadísticamente significativo. Como ninguno de estos estudios lo compara al tratamiento estándar de cisplatino cada 21 días, y la información de estudios clínicos controlados y randomizados es mayor para la utilización de este esquema, es por eso que el tratamiento de quimioterapia concurrente y estándar debe realizarse con cisplatino 100 mg/m² cada 21 días.

- **ADYUVANCIA**

La adición de quimioterapia al esquema de tratamiento de Quimioradioterapia todavía genera ciertas controversias. Si bien la adyuvancia con PF por 3 ciclos fue estudiada en el estudio del Intergroup, y existen metaanálisis que demuestran un mayor tiempo libre a la progresión; existen estudios clínicos controlados Fase III y análisis de estudios previos que demuestran que este agregado adyuvante de PF no impacta en sobrevida ni control local. Teniendo en cuenta, además, que la toxicidad del tratamiento es alta, que el paciente persiste con toxicidad aun significativa del tratamiento quimioradiante y que un gran porcentaje de pacientes no logran completar los 3 ciclos. Es por eso que el tratamiento adyuvante con esquema PF luego de QRT es categoría 2B.

A fin de disminuir la toxicidad y evaluar la posibilidad de evitar la adyuvancia con PF en pacientes con respuestas completas al tratamiento es que se utilizó a los niveles de carga viral de EBV para determinar a qué pacientes someter a este tratamiento. Solamente utilizando QTP adyuvante en pacientes con carga viral positiva. Finalmente el estudio no demuestra diferencias clínicas evidenciables entre el grupo que recibía y el que no recibía QTP adyuvante. Por lo tanto el beneficio de la QTP en estos pacientes no dependía de los niveles de carga viral; lo que si demostró es que el nivel de carga viral es un factor pronóstico; asociándose los mejores resultados en sobrevida y control local en aquellos pacientes que lograban negativizar la carga viral luego del tratamiento definitivo.

Es por eso que el dosaje de EBV en plasma, ya sea pre o post tratamiento solo es un factor pronóstico, y no debe utilizarse como guías terapéutica para definir un

tratamiento específico. Por lo menos en sitios donde la patología no es endémica, y el screening podría llegar a resultar beneficioso.

- **NEOADYUVANCIA**

El agregado de QTP de inducción o neoadyuvancia ofrece múltiples beneficios teóricos. Primero, es más tolerable que el tratamiento adyuvante, permite la eliminación de enfermedad micrometastásica en forma precoz, puede utilizarse para tratamiento de grandes tumores sintomáticos y reduciría los campos al lograr una respuesta inicial precoz en más del 65% de los pacientes, entre otros; incluyendo la demora en el inicio de la QRT, que aun en países desarrollados y en centros de alto volumen puede llegar a demorarse más de 4 semanas, lo cual también influye negativamente en el impacto final en sobrevida.

Justamente por lo mencionado es que hubo múltiples intentos por validar la quimioterapia neoadyuvante como un elemento estándar de tratamiento. Algunos de los resultados obtenidos, no son tan claros. Demuestra en algunos estudios mejoría en los tiempos libres de enfermedad, sin afectar directamente la sobrevida. Otros estudios mucho más recientes le otorgan un beneficio claro en pacientes con tumores estadio III con impacto directo en sobrevida global

Mencionado esto, las guías de la NCCN la colocan en categoría 3. Lo que implica falta de consenso entre la mayoría de los miembros del panel. Las guías de tratamiento europeas le dan una categoría 2B.

Hay nomogramas que indican que los pacientes masculinos, con tumores T4, ganglios N3 tienen un beneficio en sobrevida de 14% al realizar QTP de inducción vs no realizarla. Al tener en cuenta que son los mismos factores de mal pronóstico, relacionados a mayor posibilidad de recaída a distancia, es de pensar que probablemente haya un beneficio que se extiende por sobre el control local y disminuya la posibilidad de recaída a distancia. Ya había sido evaluado en metaanálisis previos que los pacientes con ganglios N3 tienen un mayor beneficio en el tratamiento por QTP neoadyuvante cuando se programa un tratamiento multimodal en tumores de cabeza y cuello (Pignon et al).

Un estudio retrospectivo reciente, donde se obtuvo información de ensayos clínicos controlados y de estudios observacionales, le otorgo un beneficio sustancial y estadísticamente significativo, con una reducción del riesgo de muerte del 23% al utilizar inducción versus no utilizarla. Los estudios muestran una cierta tendencia a que el mejor esquema de inducción sea PTF por sobre PF. Si se comparan los estudios observacionales, el riesgo de reducción de muerte, es aún mayor, siendo este del 42%. La calidad de la evidencia para este estudio se considera alta.

Al comparar las metástasis a distancia, se ve una reducción del riesgo de desarrollarlas, del 32%. Siendo claro el beneficio de la QTP de inducción. Si bien este hallazgo, es algo que se mantiene en forma general, en todos los tumores de cabeza y cuello en los cuales se plantea un tratamiento de inducción, cobra vital importancia en el carcinoma nasofaríngeo, donde la posibilidad de desarrollo de metástasis es bastante superior que en el resto de los tumores de CyC.

Al momento de elegir la QTP de inducción, extrapolando parte de la data que hay en el resto de los tumores de CyC, preferimos el esquema PTF por sobre el esquema PF, conociendo los beneficios del agregado de docetaxel al esquema clásico de PF; y al estudio mencionado previamente que aparenta apoyar esta práctica.

El agregado de QTP de inducción también genera un aumento en la toxicidad que puede ser de moderada a severa. Debemos pensar que esa toxicidad pueda ser manejada en donde se indique el tratamiento dado que requiere un conocimiento que otorga el manejo diario de este tipo de pacientes. Es por eso que es mandatorio que todos los elementos sean tenidos en cuenta a la hora de pensar en un tratamiento neoadyuvante.

El tratamiento neoadyuvante nunca debe retrasar o aun, no permitir que un paciente realice tratamiento de quimioradioterapia. Dado que sigue siendo este el estándar de tratamiento y el que genera mayor diferencia en términos de control de enfermedad.

- **SEGUIMIENTO**

En la institución homologamos el seguimiento de todos los tumores de CyC. Siendo el control endoscópico y el examen clínico realizado en forma mensual durante el primer año, cada 3 meses durante el 2do año, y luego semestralmente. Por ser una patología con alta probabilidad de enfermedad a distancia, se deben incluir tomografías para el control oncológico, y tener en cuenta los sitios metastásicos mas frecuentes para pesquisar síntomas precoces.

Debe incluirse valoración endocrinológica, odontológica y fonoaudiológica a fin de minimizar las toxicidades tardías. Debemos tener en cuenta que un gran porcentaje de los pacientes logran un control de su enfermedad; observando que dentro de los tumores de CyC, estos pacientes tienden a ser largos sobrevividores.

Según el estudio realizado en esta institución de disfagia oncogénica post QRT, 21% de los 91 pacientes evaluados, con sobrevividas de hasta 15 años, tenían diagnóstico de carcinoma nasofaríngeo; por lo tanto es primordial disminuir la toxicidad aguda, así como también tardía; y evaluar a tiempo las complicaciones que puedan surgir en base a los tratamientos realizados.

- **RECAÍDOS O METASTÁSICOS.**

Existe un 10 a 15% de los pacientes que se presentan con metástasis a distancia. Es importante en estos pacientes valorar los síntomas que la enfermedad le produzca. Es muy probable que se inicie tratamiento en forma sistémica y de acuerdo a la respuesta obtenida, considerar el agregado de radioterapia en forma locorregional con o sin quimioterapia concomitante.

Dependiendo de los estadios al momento del diagnóstico, la posibilidad de recaída puede ser de solo un 15% en estadios II, hasta casi un 70% en tumores Estadio IV.

Como todo tumor de cabeza y cuello es importante conocer la extensión de la recaída, si la misma se produce en forma local, locorregional o a distancia; el tiempo de recaída y si la misma está localizada en un sitio previamente irradiado. Todo esto a fines de poder indicar el mejor tratamiento para ese paciente en particular.

Las recaídas nodales, así como también, los raros casos de persistencia de enfermedad ganglionar post quimio radioterapia, deben ser considerados para tratamiento quirúrgico. Esta indicado el vaciamiento cervical del área afectada.

En caso de recaídas locales como sitio único debe considerarse la re irradiación como primer elemento terapéutico. La mayor experiencia en este tipo de tratamientos provienen de los países asiáticos, en estos hay ensayos con distintas formas de RT, considerando la braquiterapia, la estereotaxia, y los protones. En todos los estudios,

existe un beneficio y un control local variable. Pudiendo llegar a sobrevidas entre 10 y 50% a los 5 años. Todo esto con aumento significativo de la toxicidad. Donde hasta un 20% de necrosis radioinducida en SNC era observable, entre otras toxicidades no menores.

Ya mencionamos previamente que las posibilidades quirúrgicas en esta localización eran muy bajas. La mayor casuística de cirugías de rescate también es de origen asiático. Las sobrevidas también pueden llegar al 50% a los 5 años. Pero las tasas de complicaciones globales y morbilidad asociada es más del 50%.

A diferencia de otros tumores de CyC, varía el tratamiento de elección como quimioterapia de 1era línea. Estos tumores nunca estuvieron contemplados dentro del estudio EXTREME, por lo que el Cetuximab, no es una opción de tratamiento para estos tumores.

El esquema clásico de PF, era el estándar de tratamiento. Si bien existe actividad variable en múltiples esquemas terapéuticos, con respuestas significativas a la 1era línea. Se realizó un estudio Fase III, donde se compara el Cisplatino-Gemcitabine Vs PF, mostrando un beneficio estadísticamente significativo en sobrevida global y tiempo libre a la progresión, a favor del Cisplatino-gemcitabine. Así como también, al evaluarse estudios retrospectivamente las mayores tasas de respuesta parecen asociarse a este esquema; incluyendo hasta un 20 % de respuestas completas. Por lo que nuestra elección de 1era Línea es Cisplatino 100 mg/m² Día 1 + Gemcitabine 1000 mg/m² Día 1 y 8 cada 21 días.

Como ya fue mencionado previamente, las respuestas a las quimioterapias, son altas, aun en 2das líneas y posteriores. Existen drogas con actividad en esta patología; taxanos, capecitabine, metotrexate, agentes alquilantes, entre otros. Las sobrevidas medias en general son superiores al resto de los tumores de CyC, por lo cual pueden existir periodos de tiempo significativos libres de quimioterapia en pacientes con enfermedad metastásica.

Recientemente se publicaron estudios con inmunoterapia para pacientes progresados a platino. Tanto con Pembrolizumab, como con nivolumab, observándose en ambos estudios respuestas globales superiores al resto de los tumores de CyC, siendo las mismas entre un 20 y 25%, por lo cual es la opción como tratamiento de 2da Línea.