

Curso de Cirugía Oncológica

Pablo Lozano Lominchar MD, PhD, EBPSM

Prólogo

Pablo Lozano Lominchar, MD, PhD, EBPSM

Cirujano Oncólogo · Cirugía Oncológica

Enfermedad Maligna Peritoneal, Sarcoma y Cirugía
Pélvica Compleja

Hospital General Universitario Gregorio Marañón,
Madrid, España

Profesor Asociado de Cirugía — Universidad
Complutense de Madrid

Sección de Sarcoma y Tumores Mesenquimales —
Asociación Española de Cirujanos (AEC)

ORCID: [0000-0002-5413-8449](https://orcid.org/0000-0002-5413-8449)

© 2025

*Coautor: Juan Carbonell, médico residente (MIR) de
Cirugía General y del Aparato Digestivo, HGUGM.*

*Contribución: Revisión crítica y aportaciones en la
estructura del manuscrito.*

Este curso no nació en un despacho. Nació durante mi estancia en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de

Nueva York — uno de los programas de fellowship en cirugía oncológica más exigentes y prestigiosos del mundo — mientras operaba sarcomas retroperitoneales y enfermedad maligna peritoneal junto a cirujanos que habían hecho de esas patologías su única razón quirúrgica de ser.

En el MSKCC comprendí algo que no estaba escrito en ningún manual: el cirujano oncólogo que no entiende la biología de lo que opera no es más seguro, sino más peligroso. Y que la distancia entre conocer el estadio TNM de un tumor y saber exactamente por qué, cuánto y hasta dónde operar es la distancia que separa un residente bien formado de un cirujano oncólogo.

De vuelta en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón — donde me formé junto a cirujanos de la talla del Prof. García Sabrido y el Prof. González Bayón, que me enseñaron que la precisión técnica y el rigor científico no son opciones sino obligaciones del cirujano oncólogo — comprobé que la brecha entre el libro de texto de oncología y el atlas quirúrgico seguía siendo igual de amplia en la formación de nuestros residentes. Este curso es mi respuesta a esa brecha.

Presupone que ya conoces la anatomía. No presupone que sabes por qué estás operando, cuándo debes detenerte, ni qué dice la evidencia sobre la operación que estás a punto de realizar. Eso es exactamente lo que aborda este material.

La estructura sigue un formato riguroso pero legible inspirado en el modelo First Aid adaptado a la oncología quirúrgica: epidemiología, clasificación TNM (8.^a edición del AJCC en todo el curso), presentación clínica, tratamiento quirúrgico como núcleo, terapia sistémica —solo lo que el cirujano necesita saber—, seguimiento, perlas para los exámenes de certificación y errores frecuentes. Los ensayos landmark se presentan en formato estructurado. Las controversias no están ocultas, sino en primer plano, porque ahí es donde vive el juicio quirúrgico.

Utiliza este curso como compañero en la consulta y antes del comité de tumores. Discútelo. Consulta las referencias. El día que dejes de cuestionar lo que lees es el día que dejas de aprender cirugía.

— *Pablo Lozano Lominchar*
Madrid, 2025

OBJETIVO DEL CURSO

Dirigido a: Residentes de cirugía general (años 3–5), fellows de cirugía oncológica y cirujanos que se preparan para los exámenes de certificación EBSQ o MIR.

Nivel previo requerido: Anatomía quirúrgica, principios básicos de oncología, marco de estadificación AJCC.

Al finalizar serás capaz de:

- (1) Aplicar la estadificación TNM de la 8.^a edición del AJCC a todos los tumores sólidos principales de la práctica oncológica quirúrgica.
- (2) Definir la estrategia quirúrgica, los márgenes de resección y la extensión de la linfadenectomía para cada tipo tumoral.
- (3) Integrar la evidencia de los ensayos landmark en la toma de decisiones perioperatoria y multidisciplinar.

Este documento no sustituye a: La formación quirúrgica directa, los protocolos institucionales ni la discusión individualizada en el comité de tumores.

Agradecimientos

Este trabajo no habría sido posible sin el ejemplo y la generosidad intelectual de tres cirujanos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en los que me he mirado como en un espejo académico a lo largo de mi formación:

Dr. González Bayón, por enseñarme que la precisión técnica y el rigor científico no son opciones, sino obligaciones del cirujano oncólogo.

Dr. José Luis García Sabrido, maestro de la cirugía radical y de la valentía clínica razonada, cuya visión del paciente oncológico sigue guiando mi práctica.

Dr. José Manuel Asencio, por demostrar que la excelencia quirúrgica y la humildad académica no son incompatibles, sino inseparables.

Los tres han sido, y siguen siendo, referentes inevitables.

La contribución editorial del **Dr. Juan Carbonell**, médico residente de Cirugía General en el HGUGM, fue decisiva en la estructuración pedagógica de este material durante su

formación. Su lectura crítica dio forma al curso de maneras que no aparecerán en ninguna nota a pie de página.

Pablo Lozano Lominchar, MD, PhD, EBPSM | HGUGM / UCM | © 2025

Índice de Contenidos

Portada

Prólogo

Agradecimientos

Sección I — Principios Generales

- 1.1. Clasificación R: El Lenguaje de los Márgenes
- 1.2. Técnicas de Biopsia en cirugía oncológica
- 1.3. Linfadenectomía en cirugía oncológica
- 1.4. Recuperación Acelerada Tras cirugía (ERAS)
- 1.5. Estadificación TNM — AJCC 8a Edición
- 1.6. Estudio General de cirugía oncológica

Sección II — Tumores Digestivos Altos

- 2.1. Cáncer de esófago
 - 2.1.1. Algoritmo NCCN por Estadio
 - 2.1.2. El Protocolo CROSS y más allá
 - 2.1.3. Abordajes Quirúrgicos
- 2.2. Cáncer gástrico
 - 2.2.1. Algoritmo NCCN por Estadio
 - 2.2.2. Quimioterapia Perioperatoria: El estándar FLOT
 - 2.2.3. Tests Moleculares Obligatorios
 - 2.2.4. Linfadenectomía D2

2.2.5. Laparoscopia diagnóstica

Sección III — Tumores Colorrectales

3.1. Cáncer de Colon

3.1.1. Algoritmo NCCN por Estadio

3.1.2. Quimioterapia Adyuvante: MOSAIC e IDEA

3.2. Cáncer de Recto

3.2.1. Algoritmo NCCN por Estadio

3.2.2. Terapia Neoadyuvante Total: rápido y PRODIGE-23

3.3. Carcinoma Epidermoide de Canal Anal

3.3.1. Algoritmo NCCN

3.3.2. Los Ensayos ACT y estándar Actual

Sección IV — Enfermedad Maligna Peritoneal

4.1. Metástasis Peritoneales de CCR

4.1.1. Algoritmo NCCN: metástasis Peritoneales de CCR

4.2. Cáncer de Ovario

4.2.1. Ensayos Históricos

4.2.2. Test BRCA: Obligatorio

4.3. Neoplasias Apendiculares

4.3.1. Manejo del TNE Apendicular por Tamano

4.4. Pseudomixoma Peritoneal

Sección V — Sarcomas y Tumores de Partes Blandas

5.1. Principios del Sarcoma de Partes Blandas

5.1.1. Algoritmo NCCN — SPB Localizado

5.2. Sarcoma Retroperitoneal

5.3. Tumor del Estroma Gastrointestinal (GIST)

5.3.1. Algoritmo NCCN GIST

5.4. Tumor Desmoide (Fibromatosis Agresiva)

5.5. Sarcomas Oseos

Sección VI — Cáncer de Mama

6.1. Subtipos Moleculares

6.2. Manejo quirúrgico

6.2.1. Algoritmo NCCN por Estadio

6.3. Cáncer de Mama HER2 Positivo

6.4. Cáncer de Mama Triple Negativo

6.5. Cáncer de Mama con Receptores Hormonales Positivos

6.6. Cáncer de Mama Hereditario

Sección VII — Tumores Endocrinos

7.1. Cáncer de Tiroides

7.1.1. Manejo quirúrgico

7.1.2. Algoritmo NCCN: cáncer Diferenciado de Tiroides

7.1.3. Panorama Molecular y Terapia Dirigida

7.2. Incidentaloma Suprarrenal

7.3. Carcinoma Suprarrenal

7.4. Feocromocitoma y Paraganglioma

7.5. Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos

7.5.1. Algoritmo NCCN TNEp

7.5.2. Ensayos clínicos Clave

7.6. Síndromes de Neoplasia Endocrina Múltiple

Sección VIII — Tumores Cutáneos y Melanoma

8.1. Subtipos de Melanoma

8.2. Estadificación Melanoma AJCC 8a Edición

8.3. Márgenes de Escisión Local Amplia (UICC)

8.4. Biopsia de Ganglio Centinela

8.4.1. Algoritmo NCCN Melanoma

8.5. Terapia Adyuvante: Melanoma Estadio III

8.6. Melanoma Metastásico

8.7. Cáncer de Piel No Melanoma: CBC, CECc, CCM

Sección IX — Hígado, Vía Biliar y Metástasis Colorrectales

9.1. Carcinoma Hepatocelular (CHC)

9.1.1. Algoritmo NCCN/BCLC

9.1.2. Criterios de Milan y Trasplante

9.1.3. Terapia Sistémica: Ensayos Clave

9.2. Tumores de Vía Biliar

9.2.1. Colangiocarcinoma Perihiliar (Klatskin)

9.2.2. Carcinoma de vesícula Biliar

9.2.3. Carcinoma Ampullar

9.3. Terapia Sistémica para TVB

9.4. Metástasis Hepáticas de Origen Colorrectal: Manejo quirúrgico

9.4.1. Algoritmo NCCN MHCR

9.5. Quimioterapia Perioperatoria para MHCR

Portada

Prólogo

Inicio del Contenido

Curso de cirugía oncológica

módulo 1

cirugía oncológica

Principios

Sección I — Principios Generales

1.1. Clasificación R: El Lenguaje de los Márgenes

AJCC 8a Edicion | UICC TNM 8a | Protocolos de Informe CAP

El sistema de clasificación R describe el estado del tumor residual tras el tratamiento quirúrgico y es el predictor más importante de resultado oncológico a largo plazo en prácticamente todos los tumores solidos. R0 indica ausencia de tumor residual con márgenes microscópicamente negativos, R1 denota enfermedad residual microscópica en el margen de resección, R2 significa que se dejó enfermedad residual macroscópica, y RX indica que el estado de tumor residual no puede evaluarse. El objetivo fundamental de la cirugía oncológica

curativa es lograr una resección R0, porque un margen R1 o R2 se asocia consistentemente con una reducción dramática de la supervivencia libre de enfermedad y global.

El análisis intraoperatorio de biopsia por congelación es la herramienta principal del cirujano para lograr una resección R0 en tiempo real. Cuando existe alguna duda sobre la adecuación del margen, debe enviarse tejido fresco del lecho de resección o del margen del espécimen para congelación antes de cerrar. Esto es particularmente importante en cirugía conservadora de mama, resecciones de cabeza pancreática (donde los márgenes retroperitoneal y de la arteria mesentérica superior son críticos), y cirugía de sarcoma de partes blandas donde la re-escisión es difícil. El cirujano debe orientar cuidadosamente el espécimen y comunicarse con el patólogo sobre que márgenes son de interés.

La adecuación del margen varía según el tipo tumoral y la localización anatómica. En cáncer de mama, el consenso actual (SSO-ASTRO 2014) acepta "ausencia de tumor en la tinta" como margen adecuado para carcinoma invasivo tras radiación de mama completa. En sarcoma de partes blandas, un margen de 1 cm o un plano fascial intacto se considera adecuado. En cáncer de recto, un margen de resección circunferencial (MRC) ≥ 1 mm es requerido para una resección R0. Comprender estas definiciones específicas por localización es esencial para el cirujano oncólogo.

clasificación	Definicion	Implicacion clínica
R0	Sin tumor residual (márgenes negativos)	Objetivo de cirugía curativa. Mejor pronóstico.
R1	Residuo microscópico en margen	Considerar re- escisión o RT adyuvante. Menor SLE/SG.
R2	Tumor residual macroscópico	intención paliativa. Terapia sistémica.
RX	No evaluable	evaluación patológica inadecuada. Repetir si posible.

PERLA CLÍNICA

Siempre orientar especímenes con suturas o clips y comunicar las preocupaciones sobre márgenes a patología ANTES de la resección. Un resultado RO es un esfuerzo de equipo entre cirujano y patólogo.

"Ausencia de tumor en la tinta" es el estándar actual de margen mamario (SSO-ASTRO 2014). Márgenes más amplios NO reducen la recurrencia local tras radiación de mama completa.

Wittekind C. UICC TNM 8th Ed 2017 | Moran MS. Ann Surg Oncol 2014 (SSO-ASTRO) | AJCC cáncer Staging Manual 8th Ed 2017

1.2. Técnicas de Biopsia en cirugía oncológica

NCCN Sarcoma Partes Blandas v2.2024 | ESMO Mama 2024

La elección de la técnica de biopsia es una decisión crítica que puede determinar el éxito o fracaso del tratamiento definitivo posterior. En cirugía oncológica, la biopsia debe lograr dos objetivos simultáneamente: obtener tejido suficiente para diagnóstico histológico y perfil molecular, mientras se evita la contaminación de planos tisulares no afectados que podrían comprometer la resección futura. Una biopsia mal planificada puede convertir un cáncer curable en un desafío reconstructivo complejo o incluso hacerlo irresecable.

La biopsia con aguja gruesa (BAG) es la técnica diagnóstica inicial preferida para la mayoría de tumores sólidos, incluyendo masas mamarias, sarcomas de partes blandas y ganglios linfáticos. Proporciona arquitectura tisular para subtipificación histológica y material suficiente para inmunohistoquímica y tests moleculares. En cáncer de mama, la BAG ha reemplazado a la biopsia escisional como método diagnóstico estándar porque permite planificación preoperatoria incluyendo biopsia de ganglio centinela, decisiones de terapia neoadyuvante y planificación quirúrgica oncoplastica. La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) sigue siendo útil para nódulos tiroideos (clasificación Bethesda) y para confirmar enfermedad metastásica en ganglios linfáticos, pero proporciona arquitectura tisular insuficiente para el diagnóstico primario de la mayoría de tumores sólidos.

Para sarcomas de partes blandas, la técnica de biopsia es especialmente crítica. El trayecto de biopsia debe colocarse en línea con la incisión de resección definitiva planificada para poder excisarlo en bloque con el tumor. Un trayecto de biopsia transversal o mal colocado en un sarcoma de extremidad puede contaminar compartimentos adicionales y requerir una resección más amplia y morbida — o incluso amputación. La biopsia incisional solo debe realizarse cuando la BAG no proporciona diagnóstico, y debe ser hecha por o en consulta directa con el cirujano que realizara la resección definitiva.

técnica	indicación	Regla Clave
BAG (Aguja Gruesa)	Mama, partes blandas, ganglio, hígado	Primera línea preferida. Aporta arquitectura + molecular.
PAAF	Tiroides (Bethesda), confirmacion ganglionar	Solo citología. Insuficiente para dx primario STS/mama.
Incisional	BAG fallida, masas grandes profundas	Alínear con incision definitiva. Regla del sarcoma.
Escisional	Lesiones superficiales pequeñas (<3 cm)	Solo si no compromete cirugía definitiva.

💡 ALERTA: LA REGLA DEL SARCOMA

NUNCA biopsiar un sarcoma de partes blandas sospechado con una incision transversal o a través de un compartimento no afectado. El trayecto de biopsia DEBE alínearse con la resección definitiva planificada. La violacion de esta regla puede convertir una cirugía conservadora de miembro en una amputacion.

1.3. Linfadenectomía en cirugía oncológica

Guías NCCN 2024 | ACOSOG Z0011 | MSLT-II | Ensayo Dutch TME

La linfadenectomía cumple dos propósitos fundamentales en cirugía oncológica: estadificación y control terapéutico de la enfermedad. La estadificación ganglionar precisa determina el pronóstico y guía las decisiones de terapia adyuvante. En muchos cánceres, la extensión de la disección ganglionar influye directamente en la supervivencia global. El concepto de biopsia de ganglio centinela (BGC), pionero por Morton para melanoma y Krag para cáncer de mama, revolucionó el manejo de la enfermedad clínicamente N-negativa al identificar el/los primer(os) ganglio(s) de drenaje y evitar a los pacientes la morbilidad de una disección ganglionar completa cuando esos ganglios centinela están libres de tumor.

El ensayo ACOSOG Z0011 (Giuliano, JAMA 2011, actualizado Lancet Oncol 2017) fue un estudio que cambió el paradigma al demostrar que en pacientes con cáncer de mama con tumores T1-T2, 1-2 ganglios centinela positivos y radiación de mama completa planificada, la disección axilar completa (ALND) no proporciona beneficio en supervivencia comparada con BGC sola. La supervivencia global a 10 años fue equivalente entre grupos (83.6% vs 86.3%). Este ensayo cambió fundamentalmente la práctica: la mayoría de pacientes con cáncer de mama con ganglio centinela positivo ya no requieren ALND, evitando la morbilidad significativa de linfedema, disfunción del hombro y entumecimiento.

Para melanoma, el ensayo MSLT-II (Faries, NEJM 2017) demostró que la disección ganglionar completa (DGC) tras un ganglio centinela positivo no mejora la supervivencia melanoma-específica comparada con observación ganglionar por ecografía. La supervivencia melanoma-específica a 3 años fue 86% en ambos grupos. Sin embargo, la DGC sí mejora el control regional de la enfermedad. Las guías NCCN actuales recomiendan la DGC como opción pero ya no la exigen para todos los pacientes con melanoma SLN-positivo, permitiendo decisión compartida basada en la carga tumoral en el ganglio centinela.

La escisión mesocolica completa (EMC) con ligadura vascular central para cáncer de colon y la escisión mesorrectal total (EMT) para cáncer de recto representan el estándar quirúrgico para neoplasias colorrectales. La EMT, introducida por Heald en 1982, redujo las tasas de recurrencia local del 30-40% a menos del 5% al extirpar toda la envoltura mesorrectal siguiendo planos anatomicos. La linfadenectomía D2 sigue siendo el estándar para cáncer gástrico como se discute en el módulo 2. Los recuentos mínimos de ganglios son esenciales para estadificación adecuada: 12 ganglios para cáncer colorrectal (AJCC 8a), 16 para cáncer gástrico y 15 para cáncer esofágico.

Tipo de cáncer	Procedimiento	Ganglios Minimos	Ensayo / Referencia Clave
Mama (cNo, 1-2 GC+)	BGC sola (sin ALND)	N/A	Z0011 (Giuliano 2011/2017)
Melanoma (GC+)	observación vs DGC	N/A	MSLT-II (Faries 2017)
Colon	EMC + LVC	12	AJCC 8a / Hohenberger 2009
Recto	EMT	12	Heald 1982 / Ensayo Dutch TME
gástrico	linfadenectomía D2	16 (25+ óptimo)	Dutch D2 / AJCC 8a
Esofagico	En bloque + LND 2 campos	15	AJCC 8a / NCCN 2024

EVIDENCIA DESTACADA

Z0011: No se necesita ALND para cáncer de mama T1-T2 con 1-2 GC positivos y RT de mama completa planificada. SG a 10a equivalente.

MSLT-II: La DGC no mejora supervivencia melanoma-específica tras BGC positiva. observación con ecografia es una opcion.

EMT (Heald 1982): redujo recurrencia local de cáncer rectal del 30-40% a <5%. El avance técnico más impactante en cirugía colorrectal.

Giuliano AE. JAMA 2011 / Lancet Oncol 2017 | Faries MB. NEJM 2017 | Heald RJ. Br J Surg 1982 | Hohenberger W. Col Dis 2009 | AJCC 8th Ed 2017

1.4. Recuperacion Acelerada Tras cirugía (ERAS)

Guías Sociedad ERAS 2024 | Kehlet H. Lancet 1997

La Recuperacion Acelerada Tras cirugía (ERAS) es un marco de atención perioperatoria multimodal basado en evidencia diseñado para reducir la respuesta de estres quirúrgico, mantener la función fisiologica y acelerar la recuperacion postoperatoria. El concepto fue introducido por Henrik Kehlet en 1997, quien demostro que un enfoque coordinado de atención

perioperatoria podía reducir dramáticamente la estancia hospitalaria y las complicaciones tras cirugía colorrectal. La filosofía central es simple: todo lo que hacemos al paciente antes, durante y después de la cirugía ayuda o dificulta la recuperación, y la evidencia debe guiar cada decisión.

Los protocolos ERAS típicamente abarcan 20-25 elementos individuales a través de las fases preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria. Preoperatoriamente, los elementos clave incluyen educación y consejo al paciente, carga de carbohidratos (líquidos claros con maltodextrina hasta 2 horas antes de la anestesia), evitar ayuno prolongado y trombopprofilaxis. Intraoperatoriamente, el protocolo enfatiza fluidoterapia dirigida por objetivos (evitando tanto hipovolemia como sobrecarga), analgesia multimodal evitando opioides excesivos, mantenimiento de normotermia y abordajes quirúrgicos mínimamente invasivos cuando sea factible. Postoperatoriamente, se priorizan alimentación oral precoz (dentro de 4-6 horas), movilización precoz (fuera de cama el día de la cirugía), retirada precoz de drenajes y sondas, y profilaxis multimodal de náuseas.

La evidencia que apoya ERAS es robusta. Los metaanálisis demuestran consistentemente una reducción del 30-50% en la estancia hospitalaria, reducción del 40% en complicaciones globales y reducciones significativas en tasas de reingreso sin aumentar la mortalidad. Críticamente, el cumplimiento importa:

los beneficios de ERAS son dosis-dependientes, con mejoras significativas observadas solo cuando el cumplimiento global del protocolo supera el 70%. Esto significa que implementar dos o tres elementos aislados es insuficiente — el poder reside en el efecto acumulativo de toda la vía. Los sistemas de auditoría y retroalimentación son esenciales para mantener el cumplimiento en el tiempo.

💡 COMPONENTES CLAVE ERAS

Preoperatorio: Educación al paciente · Carga de carbohidratos · Sin ayuno prolongado · Sin preparación intestinal (colorrectal) · Tromboprofilaxis

Intraoperatorio: Fluidos dirigidos por objetivos · Analgesia multimodal (TAP/epidural) · Normotermia · MIS cuando factible · Evitar drenajes/SNG

Postoperatorio: Alimentación oral precoz (4-6h) · Movilización día 0 · Retirar sonda día 1 · Antiemesis multimodal · Auditar cumplimiento >70%

Kehlet H. Lancet 1997 | Ljungqvist O. Lancet 2019 | ERAS Society Guidelines 2024 | Gustafsson UO. World J Surg 2019

1.5. Estadificación TNM — AJCC 8a Edición

Manual de estadificación AJCC 8a Edición 2017 | UICC TNM 8a

El sistema de clasificación TNM es el lenguaje universal de la estadificación del cáncer, proporcionando un marco estandarizado para describir la extensión anatómica de la enfermedad que determina el pronóstico y guía el tratamiento. T describe el tamaño y extensión local del tumor primario, N indica la presencia y extensión de metástasis ganglionares regionales, y M denota enfermedad metastásica a distancia. La AJCC 8a edición (vigente desde enero 2018) introdujo varios cambios importantes que el cirujano oncólogo debe conocer para estadificar correctamente a los pacientes y tomar decisiones de tratamiento.

Los prefijos de estadificación proporcionan contexto crítico. El prefijo "c" (cTNM) indica estadificación clínica basada en imagen y examen físico antes del tratamiento. El prefijo "p" (pTNM) indica estadificación patológica tras resección quirúrgica. Los prefijos "yc" e "yp" indican estadificación tras terapia neoadyuvante (clínica y patológica, respectivamente). Estas distinciones son esenciales porque definen poblaciones diferentes de pacientes con pronósticos diferentes — un ypT0N0 tras quimioterapia neoadyuvante tiene un pronóstico fundamentalmente distinto que un pT0N0 sin tratamiento previo.

Los cambios clave de la AJCC 8a edición de alto rendimiento para exámenes board incluyen: el cáncer diferenciado de tiroides eleva el punto de corte de edad de 45 a 55 años para la

agrupacion por estadios, desestadificando dramaticamente a muchos pacientes y reflejando el excelente pronóstico de pacientes jóvenes incluso con enfermedad avanzada. La estadificación del melanoma ahora incluye M1d para metástasis del sistema nervioso central como categoria separada. El cáncer orofaríngeo recibio un sistema de estadificación separado para tumores VPH-positivos (p16+), reflejando su biología fundamentalmente diferente y pronóstico superior comparado con la enfermedad VPH-negativa. El cáncer de páncreas redefinio los criterios de resecabilidad con énfasis en la afectacion vascular.

Cambio	AJCC 7a	AJCC 8a	Impacto clínico
Corte edad tiroides	45 años	55 años	Muchos pacientes desestadificados; refleja mejor pronóstico en jóvenes
Subcategoría M1 melanoma	M1a-M1c	M1a-M1d (SNC)	Categoría SNC separada reconoce peor pronóstico
Orofaringe VPH	Sistema único	estadificación p16+ separada	VPH+ desestadificado; refleja biología/resultados superiores
Resecabilidad páncreas	Solo anatómica	Criterios contacto vascular	Definición estandarizada de borderline resecable

 ALERTA: ERRORES FRECUENTES DE ESTADIFICACIÓN

Confundir estadificación clínica (cTNM) y patológica (pTNM) al informar a comités de tumores — son sistemas diferentes con agrupaciones de estadio diferentes.

Olvidar el prefijo "yp" tras terapia neoadyuvante: un ypTo NO es lo mismo que pTo. El contexto neoadyuvante cambia completamente el pronóstico.

Usar el antiguo corte de 45 años para estadificación de cáncer de tiroides en lugar del umbral actual de 55 años.

AJCC cáncer Staging Manual 8th Ed 2017 | Amin MB. CA cáncer J Clin 2017 | Brierley JD. UICC TNM 8th Ed 2017

1.6. Estudio General de cirugía oncológica

Marco NCCN | Principios del comité Multidisciplinar de Tumores

El abordaje sistemático de un nuevo diagnóstico de cáncer sigue una vía estructurada desde la presentación inicial hasta el tratamiento definitivo. Cada paciente debe discutirse en un comité multidisciplinar de tumores (CDT) donde cirujanos, oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas, patólogos y radiólogos determinan colaborativamente la estrategia de tratamiento óptima. El siguiente algoritmo describe el estudio

general aplicable a todos los tipos tumorales, adaptado a los marcos de estadificación y tratamiento NCCN.

💡 ALGORITMO NCCN ESTUDIO GENERAL DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

presentación → Historia, examen físico, imagen (TC/RM/PET según indicación). Identificar sitio tumoral primario.

diagnóstico Tisular → BAG preferida (arquitectura + molecular). PAAF solo para tiroides/ganglio. Alínear biopsia con incisión definitiva (regla del sarcoma).

estadificación → TNM completo (AJCC 8a). Prefijos apropiados (c/p/yp). Imagen y biomarcadores específicos por localización.

Discusión CDT → revisión comité multidisciplinar. Definir intención (curativa vs paliativa). Evaluar resecabilidad.

Neoadyuvancia? → Si indicada: QRT (esófago/recto), FLOT (gástrico), QT (mama/sarcoma). Reestadificar tras completar.

cirugía → Objetivo resección Ro. Protocolo ERAS. linfadenectomía adecuada. Orientación del espécimen para patología.

patología → pTNM definitivo. Estado de márgenes (clasificación R). Perfil molecular. adecuación del recuento ganglionar.

Terapia Adyuvante → Basada en patología final: quimioterapia, RT, inmunoterapia, terapia dirigida según indicación NCCN.

Vigilancia → Seguimiento específico por localización. Imagen, laboratorio, examen clínico según guías NCCN.

NCCN Clinical Practice Guidelines 2024 | ESMO Clinical Practice Guidelines 2024

revisión Board: Perlas de Alto Rendimiento

💡 DATOS IMPRESCINDIBLES

Ro es el objetivo de la cirugía curativa. La biopsia por congelación es la herramienta intraoperatoria para lograrlo.

Márgenes mamarios: "ausencia de tumor en la tinta" es suficiente tras RT de mama completa (SSO-ASTRO 2014).

Regla de biopsia en sarcoma: el trayecto de biopsia DEBE alinearse con la incisión de resección definitiva planificada.

Zoo11: Sin ALND para cáncer de mama T1-T2 con 1-2 GC positivos y RT de mama completa planificada.

MSLT-II: La DGC no mejora supervivencia melanoma-específica tras BGC positiva.

La EMT redujo la recurrencia local del cáncer rectal del 30-40% a <5%.

Los beneficios de ERAS son dosis-dependientes: el cumplimiento debe superar el 70% para mejora significativa.

AJCC 8a: Corte edad tiroides ahora 55a. Melanoma M1d = SNC. Orofaringe VPH+ tiene estadificación separada.

⚠ ERRORES A EVITAR

Biopsia transversal en sarcoma de extremidad → contaminación de compartimento → potencial amputación.

ALND para todos los pacientes con cáncer de mama GC-positivo sin considerar criterios Z0011.

Confundir cTNM con pTNM al informar estadificación.
Olvidar prefijo "yp" tras terapia neoadyuvante.

Implementar elementos ERAS aislados sin seguimiento del cumplimiento a nivel de protocolo.

No enviar biopsias por congelación cuando la adecuación del margen es incierta durante resección oncológica.

módulo 2

cirugía oncológica

Esófagogástrica

Sección II — Tumores Digestivos Altos

2.1. Cáncer de esófago

NCCN Esophageal v4.2024 | ESMO 2023

El cáncer de esófago se presenta como dos entidades distintas con diferente epidemiología, biología e implicaciones terapéuticas. El carcinoma epidermoide (CEC) predomina en los tercios superior y medio del esófago y está fuertemente asociado al consumo de alcohol y tabaco. El adenocarcinoma, por el contrario, surge en el tercio inferior y la unión gastroesofágica (UGE), típicamente en el contexto de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) crónico y esófago de Barrett. Esta distinción importa porque el CEC muestra mayores tasas de respuesta patológica completa a quimiorradioterapia (49% en el ensayo CROSS) comparado con el adenocarcinoma (23%).

La estadificación es crítica y debe incluir ecoendoscopia (USE) para evaluación T y N, y PET-TC para detección de metástasis a distancia. La USE es obligatoria: proporciona la estadificación locoregional más precisa e influye directamente en la decisión entre cirugía directa y terapia neoadyuvante. La PET-TC cambia el manejo en 10-20% de los pacientes al detectar enfermedad a distancia oculta no visible en TC.

2.1.1. Algoritmo NCCN por Estadio

💡 ALGORITMO NCCN CÁNCER DE ESÓFAGO

Tis / T1a No → resección mucosa endoscópica (RME).
Vigilancia.

T1b No → esofagectomía. Sin neoadyuvancia.

T2 No → esofagectomía (preferida) O QRT neoadyuvante y cirugía.

T3-T4a / N+ → QRT neoadyuvante (protocolo CROSS) y esofagectomía.

T4b / M1 → Terapia sistémica paliativa. Stent para disfagia.

2.1.2. El Protocolo CROSS y más allá

El ensayo CROSS (van Hagen, NEJM 2012) estableció la quimiorradioterapia neoadyuvante como estándar de tratamiento para el cáncer de esófago localmente avanzado (cT3+ o N+). El régimen consiste en carboplatino y paclitaxel semanal con 41.4 Gy de radiación concurrente durante 5 semanas, seguido de cirugía. La mediana de supervivencia global fue de 49 meses en el brazo de QRT frente a 24 meses con cirugía sola, un resultado histórico que transformó la práctica clínica a nivel mundial.

más recientemente, CheckMate-577 (Kelly, NEJM 2021) abordó la cuestión de la terapia adyuvante tras QRT neoadyuvante más cirugía en pacientes con enfermedad residual (no-pCR). El nivolumab adyuvante durante un año duplicó la supervivencia libre de enfermedad (22.4 vs 11.0 meses, HR 0.69), estableciendo un nuevo estándar para pacientes que no alcanzan respuesta patológica completa tras CROSS.

EVIDENCIA DESTACADA

CROSS: SG 49 vs 24 meses. pCR 29% global (CEC 49%, adenoca 23%).

CheckMate-577: SLE 22.4 vs 11.0 meses (HR 0.69). Nivel adyuvante x1a si enfermedad residual.

KEYNOTE-590: pembrolizumab + QT 1L avanzado. SG HR 0.73. Especialmente CEC.

2.1.3. Abordajes Quirúrgicos

La elección del abordaje quirúrgico depende principalmente de la localización tumoral. Para adenocarcinomas del tercio medio e inferior, el procedimiento de Ivor Lewis (laparotomía más toracotomía derecha con anastomosis intratorácica) es el más realizado. Para CEC del tercio superior y medio, el abordaje McKeown de tres campos con anastomosis cervical proporciona mejores márgenes proximales. El abordaje transhiatal evita la toracotomía y es preferido para tumores de UGE en pacientes con comorbilidad pulmonar significativa. La esofagectomía mínimamente invasiva (EMI) tiene resultados oncológicos equivalentes con menor morbilidad a corto plazo.

⚠ ERROR FRECUENTE

Omitir USE en estadificación: infraestadifica T y N. La USE es OBLIGATORIA antes de planificar tratamiento.

Operar sin PET-TC: pierde 10-20% de metástasis a distancia ocultas.

van Hagen P. NEJM 2012 | Kelly RJ. NEJM 2021 | Sun JM. Lancet 2021 | NCCN Esophageal v4.2024

2.2. Cáncer gástrico

NCCN Gastric v3.2024 | ESMO Gastric 2022 | JGCA 6th Ed.

El cáncer gástrico sigue siendo una de las neoplasias más frecuentes y letales a nivel mundial, con marcada variación geográfica. La clasificación de Lauren divide el cáncer gástrico en dos tipos histológicos principales con implicaciones clínicas distintas. El tipo intestinal es bien diferenciado con arquitectura glandular, tiende a asociarse con infección por *Helicobacter pylori* y metaplasia intestinal, y conlleva un pronóstico relativamente mejor. El tipo difuso, caracterizado por células en anillo de sello y poca cohesión, tiende a presentarse como linfoma plástico con diseminación peritoneal y conlleva un pronóstico significativamente peor.

Para tumores de la union gastroesofagica (UGE), la clasificación de Siewert guía el abordaje quirúrgico: Tipo I (epicentro 1-5 cm por encima de UGE) se trata como cáncer de esófago, Tipo III (epicentro 2-5 cm por debajo de UGE) se trata como cáncer gástrico, y Tipo II (epicentro entre 1 cm por encima y 2 cm por debajo) puede abordarse de cualquier forma dependiendo de la extensión de afectacion esofagica.

2.2.1. Algoritmo NCCN por Estadio

💡 ALGORITMO NCCN CÁNCER GÁSTRICO

T1a No → DSE si: bien diferenciado, <2 cm, sin ulceracion, sin ILV. Si no, cirugía.

T1b-T2 No → gastrectomía (subtotal preferida) + linfadenectomía D2. Sin neoadyuvancia.

T2 N+ / T3-T4 → laparoscopia diagnóstica PRIMERO. Luego FLOT perioperatorio (4 pre + 4 post) + gastrectomía D2.

Metastásico HER2+ → Trastuzumab + quimioterapia (basado en ToGA). Testar PD-L1 CPS.

Metastásico HER2- → FOLFOX/CAPOX + nivolumab si CPS ≥ 5 (CheckMate-649). MSI-H: pembrolizumab.

2.2.2. Quimioterapia Perioperatoria: El estándar FLOT

El ensayo FLOT4 (Al-Batran, Lancet 2019) estableció definitivamente el FLOT perioperatorio (5-fluorouracilo, leucovorin, oxaliplatino y docetaxel) como nuevo estándar para el cáncer gástrico localmente avanzado resecable, reemplazando los regímenes antiguos ECF/ECX. El régimen consiste en 4 ciclos antes y 4 ciclos después de la cirugía. FLOT4 demostró supervivencia global superior (50 vs 35 meses) y mayor tasa de respuesta patológica completa (16% vs 6%) comparado con ECF/ECX. Este ensayo cambió la práctica global y FLOT es ahora recomendado por ESMO y NCCN.

2.2.3. Tests Moleculares Obligatorios

Tres biomarcadores deben testarse en cada paciente con adenocarcinoma gástrico o de UGE antes de iniciar tratamiento. Esto no es opcional: cada test determina directamente la elegibilidad para terapias dirigidas o inmunitarias que mejoran significativamente los resultados.

💡 TESTAR ANTES DEL TRATAMIENTO

HER2 (IHQ + FISH si 2+): obligatorio TODO adenocarcinoma gástrico/UGE. HER2+ = elegible trastuzumab (ToGA: SG 13.8 vs 11.1 meses).

MSI / dMMR: obligatorio TODO cáncer gástrico. MSI-H = mejor pronóstico, excelente respuesta a inmunoterapia. Puede evitar quimioterapia en algunos contextos.

PD-L1 CPS: determina elegibilidad de nivolumab en primera línea metastásica (CheckMate-649: beneficio si CPS ≥ 5 , SG HR 0.71).

2.2.4. Linfadenectomía D2

La linfadenectomía D2 es el estándar de tratamiento para la cirugía gástrica curativa. Abarca los ganglios perigástricos (estaciones 1-6, que constituyen una disección D1) más los ganglios a lo largo de los troncos arteriales nominados: arteria gástrica izquierda, arteria hepática común, tronco celiaco, hilio esplénico y arteria esplénica (estaciones 7-12). El ensayo Dutch D2 (Songun, Lancet Oncol 2010), con seguimiento a 15 años, demostró que la D2 reduce significativamente la mortalidad cáncer-específica comparada con D1 (HR 0.75). La AJCC 8a edición requiere un mínimo de 16 ganglios para estadificación adecuada, aunque se recomiendan 25 o más para precisión pronóstica óptima.

2.2.5. Laparoscopia diagnóstica

La laparoscopia diagnóstica es obligatoria en todos los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado (cT3-T4 o N+) antes de

iniciar quimioterapia neoadyuvante. La carcinomatosis peritoneal oculta, invisible en imagen transversal, se encuentra en 20-30% de estos pacientes. Sin laparoscopia, estos pacientes reciben semanas de quimioterapia neoadyuvante inútil seguida de una laparotomía innecesaria. Una simple evaluación laparoscópica de 30 minutos con lavado peritoneal para citología puede prevenir esto y redirigir al paciente a terapia sistémica paliativa apropiada.

PERLA CLÍNICA

La laparoscopia diagnóstica cambia el manejo en 20-30% de pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado. Es el procedimiento de estadificación con mayor impacto que se puede realizar antes de iniciar FLOT.

⚠ ERROR FRECUENTE

Realizar D1 en lugar de D2 en cirugía gástrica curativa: esto infraestadifica al paciente y elimina el beneficio en supervivencia demostrado en el ensayo Dutch D2.

No testar HER2 antes de iniciar quimioterapia paliativa: el paciente pierde acceso a trastuzumab, que anade 2.7 meses de supervivencia global.

Omitir laparoscopia diagnóstica en cáncer gástrico cT3-T4/N+: expone al paciente a quimioterapia neoadyuvante inútil y laparotomía innecesaria.

Al-Batran SE. Lancet 2019 | Bang YJ. Lancet 2010 | Janjigian YY. Nature 2021 | Songun I. Lancet Oncol 2010 | NCCN Gastric v3.2024

revisión Board: Perlas de Alto Rendimiento

💡 **DATOS IMPRESCINDIBLES**

CROSS: QRT neoadyuvante es el estándar para cáncer esofágico cT3+ (SG 49 vs 24 meses).

CheckMate-577: nivolumab adyuvante x1 año si enfermedad residual tras CROSS + cirugía.

FLOT4: FLOT perioperatorio es el estándar para cáncer gástrico (SG 50 vs 35 meses).

linfadenectomía D2 obligatoria con mínimo 16 ganglios (25+ recomendados).

HER2 + MSI + PD-L1 CPS: los tres deben testarse en adenocarcinoma gástrico/UGE.

laparoscopia diagnóstica: obligatoria en gástrico localmente avanzado antes de neoadyuvancia.

ERRORES A EVITAR

Omitir ecoendoscopia en estadificación de cáncer de esófago.

D1 en lugar de D2 para cirugía gástrica curativa.

No testar HER2 en adenocarcinoma gástrico/UGE antes de quimioterapia paliativa.

Omitir laparoscopia diagnóstica en cáncer gástrico cT3-T4 o N+.

No realizar test MSI/dMMR (determina estrategia de quimioterapia vs inmunoterapia).

módulo 3

cirugía oncológica

Colorrectal y Canal Anal

Sección III — Tumores Colorrectales

3.1. Cáncer de Colon

NCCN Colon v2.2024 | ESMO Colon 2023

El cáncer de colon es la tercera neoplasia más frecuente a nivel mundial y una de las más curables cuando se detecta en estadio precoz. La piedra angular del tratamiento curativo es la escisión mesocolica completa (EMC) con ligadura vascular central, que proporciona una resección oncológica estandarizada analoga a la escisión mesorrectal total en cáncer de recto. La recolección adecuada de ganglios linfáticos es crítica para una estadificación precisa: deben examinarse un mínimo de 12 ganglios, y la obtención de menos se asocia con infraestadificación y peores resultados de supervivencia.

Los tests moleculares son ahora obligatorios al diagnóstico para todos los estadios de cáncer de colon. El estado de inestabilidad de microsatelites (MSI) y reparación de errores de emparejamiento (MMR) debe evaluarse en cada paciente: los tumores MSI-alto/dMMR tienen pronóstico favorable en estadios precoces y responden dramáticamente a inmunoterapia en contexto metastásico (KEYNOTE-177). Antes de iniciar terapia anti-EGFR en enfermedad metastásica, el testeo extendido de RAS (KRAS/NRAS exones 2-4) y BRAF V600E es obligatorio, ya que las mutaciones RAS predicen resistencia a cetuximab y

panitumumab. La lateralidad tumoral (derecho vs izquierdo) predice independientemente el pronóstico y respuesta a biológicos: los tumores derechos tienen peor pronóstico y no se benefician de terapia anti-EGFR independientemente del estado de RAS.

3.1.1. Algoritmo NCCN por Estadio

💡 ALGORITMO NCCN CÁNCER DE COLON

Estadio I (T1-T2 No) → cirugía sola (EMC). Sin quimioterapia adyuvante. Vigilancia.

Estadio II MSI-H → cirugía + observación. MSI-H confiere excelente pronóstico. Sin beneficio de 5-FU adyuvante.

Estadio II MSS (alto riesgo) → cirugía + considerar adyuvancia CAPOX 3m o 5-FU/LV 6m si T4, <12 ganglios, ILV, IPN, perforación.

Estadio III → cirugía + adyuvancia CAPOX 3m (bajo riesgo T1-3 N1) o CAPOX 6m / FOLFOX 6m (alto riesgo T4 o N2). MOSAIC/IDEA.

Estadio IV resecable → resección de primario + metástasis (simultanea o secuencial). FOLFOX/CAPOX perioperatorio. Lateralidad determina biológico.

Estadio IV irresecable MSS → FOLFOX/FOLFIRI + biológico (izq RAS-wt: anti-EGFR; dcho o RAS-mut: bevacizumab). BRAF-mut: BEACON (encorafenib+cetux).

Estadio IV MSI-H → Pembrolizumab primera línea (KEYNOTE-177: SLP 16.5 vs 8.2m, HR 0.60). Superior a quimioterapia.

3.1.2. Quimioterapia Adyuvante: MOSAIC e IDEA

El ensayo MOSAIC (Andre, NEJM 2004) estableció FOLFOX como estándar adyuvante para cáncer de colon estadio III, demostrando una mejoría significativa en supervivencia libre de enfermedad con la adición de oxaliplatino a 5-FU/LV. La colaboración IDEA posterior, un análisis agrupado prospectivo de seis ensayos aleatorizados con más de 12.000 pacientes, abordó la duración óptima de la terapia adyuvante basada en oxaliplatino. Para estadio III de bajo riesgo (T1-3 N1), 3 meses de CAPOX fue no inferior a 6 meses, con significativamente menos neurotoxicidad. Para estadio III de alto riesgo (T4 o N2), 6 meses sigue siendo el estándar, aunque CAPOX 3 meses es una alternativa aceptable para pacientes intolerantes a exposición prolongada a oxaliplatino.

EVIDENCIA DESTACADA

MOSAIC: FOLFOX adyuvante estadio III. SLE HR 0.78. Estableció estándar adyuvante basado en oxaliplatino.

IDEA: bajo riesgo estadio III (T1-3 N1) → CAPOX 3 meses no inferior. Alto riesgo (T4/N2) → 6 meses estándar.

KEYNOTE-177: pembrolizumab primera línea en CCRm MSI-H. SLP 16.5 vs 8.2 meses (HR 0.60).

BEACON-CRC: encorafenib + cetuximab en CCRm BRAF V600E. SG 9.3 vs 5.9 meses.

⚠ ERROR FRECUENTE

No testar MSI/dMMR al diagnóstico: es obligatorio para TODOS los estadios. Pacientes estadio II MSI-H NO deben recibir 5-FU adyuvante (sin beneficio, posible perjuicio).

Administrar anti-EGFR sin testeo RAS/BRAF o en tumores derechos: sin beneficio y toxicidad potencial.

Recolectar menos de 12 ganglios linfáticos: conduce a infraestadificación y potencial infratratamiento de pacientes estadio III.

Andre T. NEJM 2004 (MOSAIC) | Grothey A. NEJM 2018 (IDEA) | Andre T. NEJM 2020 (KN-177) | Kopetz S. NEJM 2019 (BEACON) | NCCN Colon v2.2024

3.2. Cáncer de Recto

NCCN Rectal v1.2024 | ESMO Rectal 2023

El manejo del cáncer de recto ha evolucionado dramáticamente en la última década con la llegada de la terapia neoadyuvante total (TNT) y las estrategias de preservación de órgano. La escisión mesorrectal total (EMT) sigue siendo el estándar oncológico para la resección quirúrgica, proporcionando disección cortante a lo largo de planos embriológicos para lograr una envoltura mesorrectal completa con márgenes de resección circunferencial (MRC) negativos. La RMN pélvica es obligatoria

para todos los cánceres de recto para evaluar estadio T, estado N, afectación del MRC, invasión vascular extramural (IVEM) y relación con la reflexión peritoneal. La RMN de alta resolución determina directamente la estrategia terapéutica y no es opcional.

La terapia neoadyuvante total (TNT) consolida toda la quimioterapia sistémica y radiación antes de la cirugía, mejorando la adherencia, aumentando las tasas de respuesta patológica completa (pCR) y permitiendo la preservación de órgano en respondedores completos. El ensayo rápido demostró que la radioterapia de curso corto (5x5 Gy) seguida de 6 ciclos de CAPOX alcanzó una tasa de pCR del 28% y redujo significativamente las tasas de metástasis a distancia. Similarmente, el ensayo PRODIGE-23 demostró que la inducción con mFOLFIRINOX seguida de quimiorradioterapia alcanzó una tasa de pCR del 28% con mejor supervivencia libre de enfermedad. Para pacientes que alcanzan respuesta clínica completa (cCR) tras TNT, la vigilancia activa (watch-and-wait) con seguimiento estricto es una alternativa establecida a la cirugía inmediata.

3.2.1. Algoritmo NCCN por Estadio

💡 ALGORITMO NCCN CÁNCER DE RECTO

cT1-2 No → cirugía EMT sola (o escisión local si T1 sm1, bien-dif, <3 cm, sin ILV). Sin neoadyuvancia.

cT3 No → QRT neoadyuvante (50.4 Gy + capecitabina) O TNT (5x5 Gy + CAPOX). Luego EMT.

cT3-4 N+ → TNT: rápido (5x5 Gy + CAPOX x6) o PRODIGE-23 (mFOLFIRINOX x6 + QRT). Luego EMT o W&W si cCR.

cCR tras TNT → Watch-and-wait: TR + RMN + endoscopia c/3-6 meses. cirugía de rescate si recurrencia. Preservación órgano 40-50%.

3.2.2. Terapia Neoadyuvante Total: rápido y PRODIGE-23

El ensayo rápido (Bahadoer, Lancet Oncol 2021) aleatorizó pacientes con cáncer de recto localmente avanzado a radioterapia de curso corto (5x5 Gy) seguida de 6 ciclos de CAPOX y EMT, o quimiorradioterapia estándar de curso largo seguida de EMT y quimioterapia adyuvante opcional. El brazo TNT alcanzó una pCR del 28% versus 14% en el brazo estándar, y redujo significativamente el fracaso terapéutico relacionado con la enfermedad a 3 años (23.7% vs 30.4%). La ventaja clave de rápido es la administración de quimioterapia sistémica completa antes de la cirugía, cuando la adherencia y tolerancia del paciente son máximas.

El ensayo PRODIGE-23 (Conroy, NEJM 2021) utilizó un enfoque complementario: inducción con mFOLFIRINOX durante 6 ciclos, seguida de quimiorradioterapia de curso largo (50.4 Gy + capecitabina) y luego EMT. Este brazo alcanzó una pCR del 28% versus 12% en el brazo estándar y demostró supervivencia libre de enfermedad a 3 años superior (76% vs 69%, HR 0.69). Tanto rápido como PRODIGE-23 han cambiado fundamentalmente el paradigma de tratamiento para el cáncer de recto localmente avanzado, convirtiendo la TNT en el abordaje preferido en la mayoría de centros.

 EVIDENCIA DESTACADA

**rápido: 5x5 Gy + CAPOX x6 luego EMT. pCR 28%.
reducción metástasis a distancia.**

**PRODIGE-23: mFOLFIRINOX x6 + QRT luego EMT. pCR
28%. SLE HR 0.69.**

**Watch-and-wait: preservación de órgano en 40-50% de
pacientes con cCR. EMT de rescate por recurrencia
mantiene resultados oncológicos.**

⚠ ERROR FRECUENTE

No realizar RMN pélvica: el estado del MRC e IVEM son invisibles en TC. La RMN es OBLIGATORIA para todos los cánceres de recto.

EMT con MRC positivo (se requiere margen >1 mm): el predictor más fuerte de recurrencia local.

Ofrecer watch-and-wait sin protocolo de vigilancia estricto: requiere TR, RMN y endoscopia cada 3-6 meses.

Bahadoer RR. Lancet Oncol 2021 (rápido) | Conroy T. NEJM 2021 (PRODIGE-23) | Habr-Gama A. Dis Colon Rectum 2014 | NCCN Rectal v1.2024

3.3. Carcinoma Epidermoide de Canal Anal

NCCN Anal v2.2024 | ESMO Anal 2021

El carcinoma epidermoide (CEC) de canal anal es una neoplasia asociada al VPH en aproximadamente el 90% de los casos, siendo VPH-16 el serotipo predominante. A diferencia de la mayoría de neoplasias gastrointestinales, el tratamiento primario es la quimiorradioterapia (QRT) concurrente definitiva, no la cirugía. El protocolo de Nigro, descrito por primera vez en 1974, combinó 5-fluorouracilo, mitomicina C y radiación, y sigue siendo la base del tratamiento actual. Este enfoque alcanza tasas de respuesta completa del 80-90%, siendo la preservación del esfínter y del

órgano la ventaja principal sobre la amputación abdominoperineal (AAP).

El momento de evaluación de respuesta es crítico: el ensayo ACT II demostró que la regresión tumoral continúa durante varias semanas tras completar la QRT. La NCCN recomienda evaluación formal de respuesta a las 8-12 semanas post-tratamiento, no antes. La evaluación prematura conduce a biopsias innecesarias y potencialmente a cirugía de rescate inapropiada para tumores que habrían alcanzado respuesta completa con tiempo. Solo la enfermedad verdaderamente persistente o recurrente tras observación adecuada debe considerarse para AAP de rescate, que es la única opción quirúrgica en este contexto.

3.3.1. Algoritmo NCCN

💡 ALGORITMO NCCN CEC CANAL ANAL

Localizado (T1-2 No) → QRT definitiva: 5-FU + mitomicina C + 45-54 Gy (dosis según estadio T). RC 80-90%.

Localmente avanzado (T3-4 / N+) → QRT definitiva: 5-FU + MMC + 54 Gy con boost a ganglios afectos. Radiación de campo extendido.

Persistente / recurrente → Re-biopsia a las 8-12 semanas. Si persistente: AAP de rescate. Si recurrente tras RC: AAP de rescate + disección inguinal si necesario.

3.3.2. Los Ensayos ACT y estándar Actual

El ensayo ACT I (UKCCCR, Lancet 1996) demostró la superioridad de la quimiorradioterapia combinada sobre la radioterapia sola para CEC de canal anal, estableciendo 5-FU y mitomicina C concurrentes con radiación como estándar de tratamiento. El posterior ensayo ACT II (James, Lancet 2013) abordó dos cuestiones importantes: si el cisplatino podía reemplazar a la mitomicina C (no pudo, con resultados equivalentes pero mayor toxicidad), y si la quimioterapia adyuvante tras QRT mejora los resultados (no lo hace). Por tanto, el estándar actual sigue siendo QRT definitiva con 5-FU y mitomicina C sin quimioterapia de mantenimiento.

PERLA CLÍNICA

El CEC anal asociado a VPH tiene mejor pronóstico y mayores tasas de respuesta a QRT. Siempre documentar estado VPH (p16 IHQ).

La evaluación de respuesta DEBE ser a las 8-12 semanas post-QRT, no antes. La biopsia prematura conduce a AAP de rescate innecesaria.

ERROR FRECUENTE

Realizar AAP primaria para CEC anal: la cirugía NO es el tratamiento de primera línea. La QRT cura en 80-90% con preservación de órgano.

Evaluar respuesta antes de 8 semanas: la regresión tumoral está en curso. La biopsia precoz da falso positivo de enfermedad residual.

UKCCCR. Lancet 1996 (ACT I) | James RD. Lancet 2013 (ACT II) | Rao S. Lancet Oncol 2024 | NCCN Anal v2.2024

revisión Board: Perlas de Alto Rendimiento

💡 DATOS IMPRESCINDIBLES

EMC con mínimo 12 ganglios linfáticos es el estándar para cirugía de cáncer de colon.

Test MSI/dMMR obligatorio para TODOS los estadios de cáncer de colon. Estadio II MSI-H: sin beneficio de 5-FU.

RAS + BRAF obligatorios antes de anti-EGFR. La lateralidad importa: tumores derechos no se benefician de anti-EGFR.

MOSAIC: FOLFOX estándar adyuvante para estadio III (SLE HR 0.78).

KEYNOTE-177: pembrolizumab primera línea para CCR metastásico MSI-H (SLP 16.5 vs 8.2m).

EMT con MRC negativo es el estándar oncológico para cirugía de cáncer de recto.

TNT (rápido o PRODIGE-23) es el abordaje preferido para cáncer de recto localmente avanzado. pCR 28%.

Watch-and-wait tras cCR: preservación de órgano en 40-50%. Requiere vigilancia estricta.

CEC canal anal: QRT definitiva (5-FU + MMC + 45-54 Gy). RC 80-90%. cirugía solo rescate.

evaluación de respuesta para CEC anal a 8-12 semanas post-QRT, no antes.

⚠ ERRORES A EVITAR

No testar MSI/dMMR al diagnóstico de cáncer de colon (afecta decisiones de terapia adyuvante y metastásica).

Recolectar menos de 12 ganglios en cáncer de colon (infraestadificación).

Anti-EGFR en cáncer de colon derecho o RAS-mutante (sin beneficio).

Omitir RMN pélvica en cáncer de recto (MRC e IVEM invisibles en TC).

AAP primaria para CEC de canal anal en lugar de QRT definitiva.

Evaluar respuesta de CEC anal antes de 8 semanas (falso positivo de enfermedad residual).

módulo 4

cirugía oncológica

Sección IV — Enfermedad Maligna Peritoneal

4.1. Metástasis Peritoneales de CCR

NCCN Colon v2.2024 | Verwaal 2003 | PRODIGE-7 2021

Las metástasis peritoneales del cáncer colorrectal (CCR) ocurren en aproximadamente 10-15% de los pacientes en la presentación inicial y representan un patron particularmente agresivo de diseminacion. La combinación de cirugía citorreductora (CCR) con quimioterapia intraperitoneal hipertermica (HIPEC) ha transformado el manejo de pacientes seleccionados con enfermedad peritoneal limitada de una condicion uniformemente fatal a una con potencial de supervivencia a largo plazo. La selección de pacientes es fundamental y se basa en el índice de cáncer Peritoneal (PCI), un sistema de puntuacion estandarizado desarrollado por Sugarbaker que divide el abdomen en 13 regiones, cada una puntuada de 0-3 según la carga tumoral, con una puntuacion total de 0-39.

La puntuacion de completitud de citorreducción (CC-score) es el factor pronóstico más fuerte tras CCR+HIPEC. CC-0 indica ausencia de enfermedad residual visible, CC-1 indica nódulos residuales menores de 2.5 mm, CC-2 indica nódulos residuales entre 2.5 mm y 2.5 cm, y CC-3 indica enfermedad residual mayor

de 2.5 cm. Solo CC-0 y CC-1 se consideran resecciones curativas. El ensayo aleatorizado histórico de Verwaal (JCO 2003) demostro que CCR+HIPEC con mitomicina C frente a 5-FU/leucovorin sistémico solo alcanzo una mediana de supervivencia global de 22.3 frente a 12.6 meses, estableciendo CCR+HIPEC como estándar para pacientes seleccionados con metástasis peritoneales de CCR.

El ensayo PRODIGE-7 (Quenet, Lancet Oncol 2021) cuestiono el valor anadido del HIPEC en si mismo. Este ensayo frances histórico aleatorizo pacientes sometidos a CCR completa a CCR sola frente a CCR más HIPEC basado en oxaliplatino. NO hubo beneficio en supervivencia global por la adición de HIPEC (41.7 vs 41.2 meses). Este resultado pivotal cambio el paradigma: demostro que la calidad y completitud de la cirugía citorreductora, no el componente HIPEC, es el determinante primario del resultado. Sin embargo, el HIPEC basado en mitomicina C (usado en el ensayo Verwaal) no fue testado en PRODIGE-7, y muchos centros continuan usandolo.

4.1.1. Algoritmo NCCN: metástasis Peritoneales de CCR

ALGORITMO NCCN ENFERMEDAD PERITONEAL CCR

MP Limitadas (PCI <20) → CCR +/- HIPEC en centro experto. Objetivo CC-0/CC-1. Quimioterapia sistémica perioperatoria.

MP Extensas (PCI >20) → Quimioterapia sistémica. CCR+HIPEC NO recomendado. Considerar cirugía paliativa solo por obstrucción.

MP + Enfermedad sistémica → Quimioterapia sistémica. CCR+HIPEC contraindicada. Discusión multidisciplinaria para secuenciación.

EVIDENCIA DESTACADA

Verwaal 2003: CCR+HIPEC vs QT sistémica. SG 22.3 vs 12.6 meses. Ensayo histórico que estableció CCR+HIPEC.

PRODIGE-7: CCR sola vs CCR+HIPEC oxaliplatino. SIN beneficio en SG del HIPEC (41.7 vs 41.2 m). La calidad de la CCR es clave.

PCI <20 y CC-0/CC-1 son los dos predictores más fuertes de supervivencia a largo plazo tras CCR+HIPEC.

ERROR FRECUENTE

Intentar CCR+HIPEC con PCI >20: la citorreducción completa es inalcanzable, la morbilidad es alta y la supervivencia no mejora.

Confundir resultados de PRODIGE-7: HIPEC con oxaliplatino no mostró beneficio, pero la CCR completa sigue siendo el estándar para enfermedad peritoneal limitada.

4.2. Cáncer de Ovario

NCCN Ovarian v2.2024 | ESMO Ovarian 2023

El cáncer epitelial de ovario es la neoplasia ginecológica más letal y la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres. La mayoría de las pacientes se presentan con enfermedad avanzada (estadio FIGO III-IV), frecuentemente con carcinomatosis peritoneal extensa. El estándar de tratamiento se centra en la citorreducción quirúrgica máxima combinada con quimioterapia basada en platino. El objetivo quirúrgico es la resección completa de toda la enfermedad visible (Ro), ya que el tumor residual es el factor pronóstico más importante.

El debate entre cirugía citorreductora primaria (PDS) y cirugía citorreductora de intervalo (IDS) tras quimioterapia neoadyuvante (NACT) sigue siendo central en el manejo del cáncer de ovario. La PDS es preferida cuando la citorreducción completa es alcanzable con morbilidad aceptable. Cuando la carga tumoral se considera demasiado extensa para resección completa inicial, la NACT con 3-4 ciclos de carboplatino/paclitaxel seguida de IDS es una alternativa aceptable. Los ensayos CHORUS y EORTC-55971 mostraron no inferioridad de NACT-IDS frente a PDS, aunque ambos ensayos han sido criticados por esfuerzo quirúrgico subóptimo en el brazo de PDS.

El ensayo OVHIPEC-1 (van Driel, NEJM 2018) demostró que la adición de HIPEC basado en cisplatino en el momento de la cirugía citorreductora de intervalo mejora

la supervivencia global en 12 meses (45.7 vs 33.9 meses, HR 0.67). Este es el unico ensayo aleatorizado que muestra beneficio en supervivencia para HIPEC en cáncer de ovario y aplica específicamente al contexto de IDS, no a la cirugía primaria.

4.2.1. Ensayos Históricos

EVIDENCIA DESTACADA

OVHIPEC-1: HIPEC cisplatino en IDS. SG 45.7 vs 33.9 meses (HR 0.67). +12 meses beneficio en supervivencia.

LION: LND sistemática en cáncer de ovario avanzado con ganglios NORMALES NO mejora SG y aumenta morbilidad. NO realizar LND si ganglios parecen normales.

SOLO-1: Olaparib mantenimiento en cáncer de ovario avanzado con mutación BRCA tras respuesta a platino 1L. SLP HR 0.30. Mediana SLP 56 vs 13.8 meses.

PRIMA/ENGOT-OV26: Niraparib mantenimiento en cáncer de ovario avanzado no seleccionado tras respuesta a platino 1L. SLP HR 0.62. Beneficio independiente de estado BRCA.

4.2.2. Test BRCA: Obligatorio

El test de BRCA1/2 germinal y somático es obligatorio en TODAS las pacientes con cáncer epitelial de ovario al diagnóstico. Esto no es opcional. Los tumores con mutación BRCA tienen mayor sensibilidad a quimioterapia con platino, mayores tasas de

respuesta y, críticamente, califican para terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP (olaparib, niraparib). El ensayo SOLO-1 demostró un hazard ratio de SLP sin precedentes de 0.30 para mantenimiento con olaparib en pacientes con mutación BRCA, convirtiéndolo en la terapia dirigida de mayor impacto en cáncer de ovario. El test de deficiencia de recombinación homologa (HRD) también debe realizarse, ya que pacientes HRD-positivas también se benefician de inhibidores de PARP incluso sin mutaciones BRCA.

⚠ ERROR FRECUENTE

No testar BRCA al diagnóstico: la paciente pierde acceso a mantenimiento con inhibidores de PARP, que proporciona el mayor beneficio en SLP en cáncer de ovario.

Realizar linfadenectomía sistemática con ganglios clínicamente normales: el ensayo LION demostró que esto añade morbilidad sin beneficio en supervivencia.

van Driel WJ. NEJM 2018 | Harter P. NEJM 2019 (LION) | Moore K. NEJM 2018 (SOLO-1) | Gonzalez-Martin A. NEJM 2019 (PRIMA) | NCCN Ovarian v2.2024

4.3. Neoplasias Apendiculares

PSOGI 2016 | NCCN Colon v2.2024 | OMS 5a Ed.

Las neoplasias apendiculares son tumores raros con una clasificación compleja que ha sufrido revisión significativa. La clasificación por consenso PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International) 2016 categoriza las neoplasias epiteliales apendiculares en tres grupos principales: neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado (LAMN), neoplasia mucinosa apendicular de alto grado (HAMN) y adenocarcinoma de células caliciformes (GCA, anteriormente conocido como carcinoide de células caliciformes). El manejo de cada subtipo difiere sustancialmente, y la clasificación patológica precisa es esencial para la planificación terapéutica apropiada.

El adenocarcinoma de células caliciformes (GCA) es la neoplasia epitelial apendicular más agresiva y requiere hemicolectomía derecha en TODOS los estadios, independientemente del tamaño tumoral o la profundidad de invasión. Esto se debe a que el GCA tiene alta propensión a metástasis ganglionares y diseminación peritoneal, comportándose más como un adenocarcinoma colorrectal que como una neoplasia mucinosa. La apendicectomía sola es insuficiente incluso para GCA en estadio temprano. El LAMN confinado al apéndice se trata adecuadamente con apendicectomía sola si los márgenes están libres (Ro), mientras que el HAMN requiere seguimiento más agresivo por mayor riesgo de recurrencia.

4.3.1. Manejo del TNE Apendicular por Tamano

Los tumores neuroendocrinos (TNE) del apendice son la neoplasia apendicular más frecuente, a menudo descubierta incidentalmente tras apendicectomia por apendicitis aguda. El manejo se estratifica por tamano tumoral, que es el predictor más fuerte de metástasis ganglionar y recurrencia.

💡 TNE APENDICULAR POR TAMANO

<1 cm → Apendicectomia sola es curativa. Sin cirugía adicional. Riesgo de metástasis ganglionar <2%.

1-2 cm → Considerar hemicolectomía derecha si: invasión del mesoapendice >3mm, márgenes positivos, alto grado (G2-G3) o ILV presente.

>2 cm → Hemicolectomía derecha obligatoria. Riesgo de metástasis ganglionar >20%. Tratar como TNE de riesgo intermedio.

PERLA CLÍNICA

GCA = hemicolectomía derecha en TODOS los estadios. Esta es una pregunta frecuente de board. No confundir GCA con LAMN (que puede curarse con apendicectomía sola).

TNE apendicular <1 cm: apendicectomía es curativa. No se necesita hemicolectomía derecha. El tamaño es el factor más importante.

Carr NJ. Am J Surg Pathol 2016 (PSOGI) | NCCN Colon v2.2024
| WHO Classification 5th Ed. 2019 | Pape UF.
Neuroendocrinology 2016

4.4. Pseudomixoma Peritoneal

Sugarbaker 2006 | Chua 2012 | PSOGI 2016

El pseudomixoma peritoneal (PMP) es un síndrome clínico caracterizado por la acumulación progresiva de ascitis mucinosa e implantes mucinosos peritoneales, casi siempre originado de una neoplasia mucinosa apendicular rota. El PMP se clasifica histológicamente como adenomucinositis peritoneal diseminada (DPAM, bajo grado) o carcinomatosis mucinosa peritoneal (PMCA, alto grado), con una categoría intermedia (PMCA-I). Esta clasificación tiene implicaciones pronósticas directas: el

DPAM tiene un pronóstico significativamente mejor que el PMCA.

La CCR+HIPEC es el estándar de tratamiento para el PMP y representa una de las aplicaciones más exitosas de esta modalidad combinada. El objetivo es la eliminación completa de toda la enfermedad mucinosa de las superficies peritoneales (citorreducción CC-0 o CC-1), seguida de quimioterapia intraperitoneal (típicamente mitomicina C). En centros expertos, la CCR+HIPEC para PMP alcanza resultados a largo plazo notables: tasas de supervivencia global a 10 años de aproximadamente 63% y tasas de SG a 5 años superiores al 70% para histología DPAM. La resección CC-0/CC-1 es esencial, ya que la citorreducción incompleta se asocia con resultados significativamente peores y mayores tasas de recurrencia.

PUNTO CLAVE

El PMP es curable con CCR+HIPEC. SG a 10 años ~63% en centros expertos. CC-0/CC-1 es el factor pronóstico más fuerte.

DPAM (bajo grado) tiene mucho mejor pronóstico que PMCA (alto grado). La clasificación histológica importa.

Todos los pacientes con PMP deben ser referidos a un centro especializado en neoplasias de superficie peritoneal.

⚠ ERROR FRECUENTE

Operaciones de debulking repetidas sin CCR+HIPEC: cada operación crea adherencias, reduce la posibilidad de citorreducción completa y no cambia la historia natural del PMP.

Tratar PMP con quimioterapia sistémica sola: el PMP es una enfermedad quirúrgica. La quimioterapia sistémica tiene eficacia muy limitada para enfermedad peritoneal mucinosa.

Sugarbaker PH. Ann Surg 2006 | Chua TC. Ann Surg 2012 | Carr NJ. Am J Surg Pathol 2016 (PSOGI) | Moran B. Colorectal Dis 2017

revisión Board: Perlas de Alto Rendimiento

💡 DATOS IMPRESCINDIBLES

Puntuación PCI: Sugarbaker, 13 regiones, cada una 0-3, total 0-39. PCI <20 = candidato a CCR+HIPEC.

CC-score: CC-0 (sin residuo) y CC-1 (<2.5mm) son curativos. CC-2/CC-3 son paliativos.

Verwaal 2003: CCR+HIPEC SG 22.3 vs 12.6 meses para metástasis peritoneales de CCR.

PRODIGE-7: SIN beneficio en SG del HIPEC con oxaliplatino. La calidad de la CCR es lo que importa.

OVHIPEC-1: HIPEC cisplatino en IDS anade +12 meses SG en cáncer de ovario (HR 0.67).

LION: NO realizar LND si ganglios parecen normales en cáncer de ovario avanzado.

SOLO-1: Olaparib ovario BRCA+. SLP HR 0.30. Testar BRCA en TODOS los cánceres de ovario.

PRIMA: Niraparib mantenimiento ovario no seleccionado. SLP HR 0.62.

GCA = hemicolectomía derecha en TODOS los estadios (trampa de board más común).

TNE apendicular <1cm: apendicectomía sola. 1-2cm: considerar HCD si factores adversos. >2cm: HCD obligatoria.

PMP: CCR+HIPEC es curativo (SG 10a 63%). Derivación a centro especializado obligatoria.

⚠ ERRORES A EVITAR

Intentar CCR+HIPEC con PCI >20 en metástasis peritoneales de CCR.

No testar BRCA en pacientes con cáncer de ovario al diagnóstico.

Realizar LND sistemática con ganglios clínicamente normales en cáncer de ovario (LION).

Tratar GCA con apendicectomía sola (requiere hemicolectomía derecha en TODOS los estadios).

Debulking repetido sin CCR+HIPEC definitivo para PMP.

módulo 5

cirugía oncológica

Sarcoma

Sección V — Sarcomas y Tumores de Partes Blandas

5.1. Principios del Sarcoma de Partes Blandas

NCCN Soft Tissue Sarcoma v2.2024 | ESMO-EURACAN 2021

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son neoplasias mesenquimales raras que comprenden más de 80 subtipos histológicos. La piedra angular del tratamiento curativo es la escisión amplia con márgenes negativos (resección R0). Un margen R1 (microscópicamente positivo) se asocia con tasas de recurrencia local significativamente mayores pero no necesariamente exige re-escisión si la cirugía adicional resultaría en pérdida funcional inaceptable y se administra radioterapia adyuvante. El objetivo es siempre lograr una resección R0 amplia en la primera operación, ya que la re-escisión tras escisión no planificada (el llamado "whoops procedure") encuentra enfermedad residual en 30-50% de los casos y compromete el manejo oncológico posterior.

La gradación histológica utiliza el sistema FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le cancer), que evalúa tres parámetros: diferenciación tumoral (puntuación 1-3), recuento mitótico (puntuación 1-3) y necrosis tumoral (puntuación 0-2).

La puntuación total clasifica los sarcomas como Grado 1 (2-3 puntos), Grado 2 (4-5 puntos) o Grado 3 (6-8 puntos). Este sistema de gradación es el factor pronóstico más importante para metástasis a distancia y supervivencia global en SPB localizado, y determina directamente si debe considerarse terapia adyuvante.

Las pruebas moleculares son esenciales para ciertos subtipos. La amplificación de MDM2 por FISH y la sobreexpresión de CDK4 por inmunohistoquímica son críticas para distinguir el liposarcoma bien diferenciado (LPSBD) y el liposarcoma dediferenciado (LPSDD) de tumores lipomatosos benignos y otros subtipos de sarcoma. Esta distinción tiene implicaciones terapéuticas directas, ya que LPSBD/LPSDD son únicamente sensibles a inhibidores de MDM2 y CDK4 actualmente en investigación.

5.1.1. Algoritmo NCCN – SPB Localizado

💡 ALGORITMO NCCN SARCOMA DE PARTES BLANDAS – EXTREMIDAD/TRONCO

Bajo grado, superficial → Escision amplia Ro. Sin terapia adyuvante. Vigilancia.

Alto grado, >5 cm, profundo → RT preoperatoria (50 Gy) preferida (OSullivan 2002) y escision amplia Ro.

Márgenes positivos (R1) → Re-escision si factible. Si no: boost de RT postoperatoria.

Metastásico → Basado en antraciclina (doxorubicina). 2L: trabectedina, gemcitabina/docetaxel, pazopanib.

💡 EVIDENCIA DESTACADA

OSullivan 2002 (Lancet): RT preoperatoria (50 Gy) vs RT postoperatoria (66 Gy). Control local igual pero RT preop tiene menor morbilidad tardía (fibrosis, rigidez articular). RT preop es PREFERIDA.

El Grado FNCLCC es el predictor más fuerte de metástasis a distancia y supervivencia en SPB localizado.

5.2. Sarcoma Retroperitoneal

NCCN Retroperitoneal Sarcoma v2.2024 | Trans-Atlantic RPS Working Group

Los sarcomas retroperitoneales (SRP) están dominados por tres subtipos histológicos: liposarcoma bien diferenciado (LPSBD), liposarcoma dediferenciado (LPSDD) y leiomiosarcoma (LMS). Juntos representan aproximadamente el 75% de todos los sarcomas retroperitoneales. Cada uno tiene un comportamiento biológico distinto: el LPSBD recidiva localmente pero casi nunca metastatiza, el LPSDD tiene potencial de recurrencia local y a distancia, y el LMS tiende a metastatizar por vía hematogena (particularmente a pulmones e hígado) más que a recidivar localmente.

El principio quirúrgico para SRP es la resección compartimental: extirpación en bloque del tumor con todos los órganos afectados y adyacentes, incluso si no están directamente invadidos, para lograr un aclaramiento macroscópico completo. Este abordaje fue promovido por el Trans-Atlantic RPS Working Group y ha demostrado reducir las tasas de recurrencia local comparado con la simple enucleación tumoral. Para liposarcomas retroperitoneales, esto típicamente implica nefrectomía, colectomía y resección del músculo psoas según sea necesario.

El ensayo STRASS (Bonvalot, Lancet Oncol 2020) evaluó la radioterapia neoadyuvante para sarcoma retroperitoneal. En la población global, la RT neoadyuvante no mejoró la supervivencia libre de recurrencia abdominal. Críticamente, en el análisis de subgrupos pre-especificado, los pacientes con LPSBD no mostraron absolutamente ningún beneficio de la RT neoadyuvante. Actualmente,

la RT neoadyuvante NO es estándar para LPSBD retroperitoneal y debe discutirse en comité de tumores multidisciplinar para otros subtipos.

REGLA CRÍTICA

NUNCA realizar una biopsia transperitoneal de un sarcoma retroperitoneal. Esto siembra la cavidad peritoneal y convierte una enfermedad potencialmente curable en sarcomatosis peritoneal. Siempre usar un abordaje de biopsia con aguja gruesa guiada por imagen retroperitoneal (posterior).

EVIDENCIA DESTACADA

Ensayo STRASS: Sin beneficio de RT neoadyuvante para LPSBD retroperitoneal. NO irradiar LPSBD.

La resección compartmental reduce la recurrencia local vs la escisión tumoral simple en SRP.

El test MDM2/CDK4 es obligatorio para todos los tumores lipomatosos retroperitoneales.

Bonvalot S. Lancet Oncol 2020 | Gronchi A. Ann Surg 2009 | Trans-Atlantic RPS Working Group 2015 | NCCN RPS v2.2024

5.3. Tumor del Estroma Gastrointestinal (GIST)

NCCN GIST v1.2024 | ESMO-EURACAN GIST 2021

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto gastrointestinal. Se originan de las células intersticiales de Cajal y están impulsados por mutaciones activadoras en KIT (aproximadamente 80%) o PDGFRA (aproximadamente 10%). El estado mutacional no es meramente académico: determina directamente la dosis de imatinib y la elegibilidad para terapias dirigidas alternativas. Las mutaciones del exon 11 de KIT (las más frecuentes) responden a imatinib 400 mg diarios a dosis estándar. Las mutaciones del exon 9 de KIT requieren 800 mg diarios (NO 400 mg), como demostro el metaanálisis MetaGIST mostrando SLP significativamente mejor con la dosis más alta. Este es un punto crítico de prescripción que se examina frecuentemente en exámenes de especialidad.

La mutación PDGFRA D842V es únicamente resistente a imatinib y todos los demás TKI estándar. La única terapia efectiva aprobada es avapritinib, validado en el ensayo NAVIGATOR (Heinrich, Lancet Oncol 2020), que demostro una tasa de respuesta global del 91% en GIST con mutación PDGFRA D842V. Esto subraya por que el análisis mutacional debe realizarse antes de iniciar cualquier terapia sistémica: un paciente con mutación PDGFRA D842V tratado con imatinib tendra cero beneficio y perdera tiempo valioso mientras la enfermedad progresa.

El imatinib adyuvante durante 3 años es el estándar de tratamiento para GIST resecado de alto riesgo. El ensayo Z9001 (DeMatteo, Lancet 2009) demostro primero el beneficio del imatinib adyuvante en reducir la recurrencia, mientras que el ensayo SSGXVIII/AIO (Joensuu, JAMA 2012) establecio que 3 años de imatinib adyuvante es superior a 1 año, con mejor supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global.

La estratificación de riesgo utiliza los criterios NIH modificados (Joensuu) incorporando tamaño tumoral, tasa mitótica, localización y estado de ruptura.

5.3.1. Algoritmo NCCN GIST

💡 ALGORITMO NCCN DE MANEJO DE GIST

Localizado resecable → análisis mutacional. cirugía (R0, sin disección ganglionar). Estratificar riesgo para adyuvancia.

Adyuvante alto riesgo → Imatinib 3 años (400 mg; 800 mg si exon 9). Z9001 + Joensuu 2012.

Metastásico 1L → Imatinib 400 mg (exon 11) u 800 mg (exon 9). PDGFRA D842V: avapritinib.

Metastásico 2L → Sunitinib (tras fallo/intolerancia a imatinib).

Metastásico 3L → Regorafenib (ensayo GRID).

Metastásico 4L → Ripretinib (ensayo INVICTUS). Ensayo clínico.

PUNTO CLAVE

Mutaciones KIT exon 9: imatinib 800 mg diarios, NO 400 mg. Este es el error de prescripción más frecuentemente examinado en exámenes de especialidad.

PDGFRA D842V: resistente a TODOS los TKI estándar. Avapritinib es el UNICO agente efectivo (NAVIGATOR: TRG 91%).

Imatinib adyuvante: 3 años, no 1 año (Joensuu 2012). Solo para GIST de alto riesgo.

DeMatteo RP. Lancet 2009 | Joensuu H. JAMA 2012 | Heinrich MC. Lancet Oncol 2020 | MetaGIST. J Clin Oncol 2010 | NCCN GIST v1.2024

5.4. Tumor Desmoide (Fibromatosis Agresiva)

NCCN Soft Tissue Sarcoma v2.2024 | ESMO-EURACAN 2021

Los tumores desmoides (fibromatosis agresiva) son proliferaciones fibroblásticas monoclonales localmente invasivas pero no metastatizantes. A pesar de su incapacidad para metastatizar, pueden causar morbilidad significativa por infiltración local de estructuras vitales. El cambio de paradigma crítico en el manejo de desmoides es que la vigilancia activa es ahora el abordaje de primera línea recomendado. Aproximadamente el 30% de los tumores desmoides

experimentan regresión espontánea, y muchos otros permanecen estables durante años. Iniciar cirugía como tratamiento de primera línea ya no se recomienda porque la resección quirúrgica conlleva una tasa de recurrencia local del 40-60%, frecuentemente resultando en operaciones repetidas con morbilidad creciente.

Para pacientes con tumores desmoides progresivos o sintomáticos que fracasan en vigilancia activa, el ensayo DeFi (Gounder, NEJM 2023) demostró que nirogacestat, un inhibidor de gamma-secretasa, alcanzó un hazard ratio de supervivencia libre de progresión de 0.29 comparado con placebo, con una tasa de respuesta objetiva confirmada del 41%. Este ensayo estableció nirogacestat como la primera terapia sistémica aprobada por la FDA específicamente para tumores desmoides y representa un avance importante para pacientes con enfermedad irresecable o recurrente.

PERLA CLÍNICA

Vigilancia activa PRIMERO para tumores desmoides. NO operar como primera línea: 30% regresan espontáneamente, la cirugía tiene 40-60% de recurrencia.

Ensayo DeFi: nirogacestat SLP HR 0.29, TRG 41%. Primera terapia sistémica aprobada para tumores desmoides.

Gounder MM. NEJM 2023 | Bonvalot S. Eur J cáncer 2020 | Kasper B. Ann Oncol 2017 | NCCN STS v2.2024

5.5. Sarcomas Oseos

NCCN Bone cáncer v2.2024 | ESMO-EURACAN 2021

El osteosarcoma es el tumor oseo maligno primario más frecuente, afectando típicamente a adolescentes y adultos jóvenes con un pico de incidencia alrededor de la rodilla (femur distal, tibia proximal). El estándar de tratamiento es quimioterapia neoadyuvante con el régimen MAP (metotrexato a altas dosis, doxorubicina [adriamicina] y cisplatino), seguido de resección quirúrgica amplia, seguida de MAP adyuvante. La respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante (porcentaje de necrosis) es el factor pronóstico más importante: más del 90% de necrosis indica buena respuesta. A pesar de décadas de investigación, ningún régimen ha demostrado ser superior a MAP, y la supervivencia a 5 años para enfermedad localizada permanece en aproximadamente 60-70%.

El sarcoma de Ewing es la segunda neoplasia osea maligna más frecuente en niños y adultos jóvenes. Se define por translocaciones EWSR1-FLI1 (o variantes), que son patognomónicas y deben confirmarse por FISH o pruebas moleculares en todos los casos sospechosos. El tratamiento sigue un esquema sandwich de quimioterapia-cirugía-quimioterapia: VDC/IE neoadyuvante (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida alternando con ifosfamida y etoposido), seguido de cirugía o radioterapia para control local, seguido de quimioterapia

adyuvante. El sarcoma de Ewing es altamente quimiosensible y radiosensible, distinguiendolo del osteosarcoma.

El condrosarcoma es la tercera neoplasia osea maligna primaria y es unicamente resistente tanto a quimioterapia como a radioterapia. La cirugía es el UNICO tratamiento efectivo. La resección amplia con márgenes negativos es obligatoria. Para condrosarcomas centrales de bajo grado (Grado 1) de las extremidades, el curetaje intralesional ampliado puede ser aceptable. Para tumores de Grado 2-3, se requiere resección amplia en bloque. No hay papel para quimioterapia sistémica ni radioterapia en condrosarcoma convencional, haciendo la planificación y ejecución quirúrgica críticas.

Sarcoma Oseo	Quimioterapia	Radiosensible	Característica Clave
Osteosarcoma	MAP (MTX + doxo + cisplatino)	No	Necrosis >90% = buena respuesta
Sarcoma de Ewing	VDC/IE	Si	Translocación EWSR1-FLI1
Condrosarcoma	Ninguna (resistente)	No	cirugía UNICO tratamiento

⚠ ERROR FRECUENTE

Prescribir quimioterapia para condrosarcoma convencional: es completamente resistente. La cirugía es el **UNICO** tratamiento.

Olvidar confirmacion molecular (EWSR1-FLI1) en sospecha de sarcoma de Ewing: esta translocación es patognomonica y requerida para el diagnóstico.

Marina NM. J Clin Oncol 2016 | Gaspar N. Lancet Oncol 2021 | NCCN Bone cáncer v2.2024 | ESMO-EURACAN 2021

revisión Board: Perlas de Alto Rendimiento

💡 DATOS IMPRESCINDIBLES

SPB: Escisión amplia Ro es la piedra angular. Grado FNCLCC (mitosis + necrosis + diferenciación) es el factor pronóstico más fuerte.

RT preoperatoria preferida sobre RT postoperatoria para SPB de extremidad (OSullivan 2002): menor morbilidad tardía.

Sarcoma retroperitoneal: resección compartimental. NUNCA biopsia transperitoneal. STRASS: sin beneficio RT neoadj para LPSBD.

GIST KIT exon 9: imatinib 800 mg (NO 400 mg). PDGFRA D842V: avapritinib UNICO (NAVIGATOR: TRG 91%).

GIST imatinib adyuvante: 3 años para alto riesgo (Z9001 + Joensuu 2012).

Desmoide: vigilancia activa PRIMERO (30% regresión). cirugía: 40-60% recurrencia. DeFi: nirugacestat SLP HR 0.29.

Osteosarcoma: MAP. Ewing: VDC/IE (EWSR1-FLI1). Condrosarcoma: cirugía UNICO (resistente a QT/RT).

ERRORES A EVITAR

Escision no planificada de SPB ("whoops procedure"): enfermedad residual en 30-50% de los casos.

Biopsia transperitoneal de sarcoma retroperitoneal: siembra la cavidad peritoneal.

Imatinib 400 mg para GIST KIT exon 9: debe ser 800 mg.

Tratar GIST PDGFRA D842V con imatinib: cero respuesta. Usar solo avapritinib.

Operar primero los tumores desmoides: 40-60% recurrencia. Vigilancia activa es primera línea.

Quimioterapia para condrosarcoma: completamente resistente. Solo cirugía.

módulo 6

cirugía oncológica

cáncer de Mama

Sección VI — Cáncer de Mama

6.1. Subtipos Moleculares

NCCN Breast v4.2024 | St Gallen 2023 | ESMO Breast 2023

El cáncer de mama no es una enfermedad única sino una colección de entidades biológicamente distintas definidas por el estado de receptores hormonales (RH), expresión de HER2 e índice de proliferación. La subtipificación molecular precisa es la base de la planificación terapéutica, ya que determina la terapia sistémica, la extensión quirúrgica y el pronóstico. Todo cáncer de mama recién diagnosticado debe testarse para receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP), HER2 (IHK y FISH si 2+) e índice de proliferación Ki-67 antes de tomar cualquier decisión terapéutica.

Subtipo	RE	RP	HER2	Ki-67	pronóstico
Luminal A	+	+	–	Bajo (<14%)	Mejor
Luminal B (HER2–)	+	+/-	–	Alto (≥14%)	Intermedio
Luminal B (HER2+)	+	+/-	+	Cualquiera	Intermedio
HER2- enriquecido	–	–	+	Alto	Malo (mejora con anti-HER2)
Triple negativo (TNBC)	–	–	–	Alto	Peor

Los tumores Luminal A se caracterizan por expresión fuerte de RE y RP, ausencia de sobreexpresión de HER2 y baja proliferación (Ki-67 inferior al 14%). Representan aproximadamente el 40% de todos los cánceres de mama y tienen el mejor pronóstico solo con terapia endocrina. Los tumores Luminal B comparten positividad para RE pero muestran Ki-67 más alto o coexpresión de HER2, requiriendo la adición de quimioterapia. Los tumores HER2-enriquecidos carecen de receptores hormonales pero sobreexpresan HER2, y su pronóstico ha mejorado dramáticamente con terapias

dirigidas anti-HER2. El cáncer de mama triple negativo (TNBC) carece de los tres receptores e históricamente tenía el peor pronóstico, aunque la inmunoterapia y los inhibidores de PARP han ampliado las opciones terapéuticas.

Perou CM. Nature 2000 | Goldhirsch A. Ann Oncol 2013 | NCCN Breast v4.2024

6.2. Manejo quirúrgico

NCCN Breast v4.2024 | NSABP B-06 | ACOSOG Z0011 | AMAROS

El manejo quirúrgico del cáncer de mama ha evolucionado de la mastectomía radical a la cirugía conservadora de mama (CCM) como abordaje preferido para enfermedad en estadio temprano. El ensayo NSABP B-06 (Fisher, NEJM 2002) con seguimiento a 20 años demostró definitivamente que la tumorectomía más radioterapia de toda la mama logra supervivencia global equivalente a la mastectomía. La CCM está indicada ahora para todas las pacientes con una relación tumor-mama favorable que puedan alcanzar márgenes negativos y recibir radioterapia adyuvante. La mastectomía sigue indicada para enfermedad multicéntrica, relación tumor-mama desfavorable, contraindicación de radioterapia, preferencia de la paciente o portadoras de BRCA que opten por cirugía reductora de riesgo.

La biopsia de ganglio centinela (BGC) ha reemplazado la linfadenectomía axilar (LA) de rutina en pacientes clínicamente ganglionares negativas. El ensayo ACOSOG Z0011 (Giuliano, JAMA 2011) demostró que las pacientes con 1-2 ganglios centinela positivos sometidas a CCM con radioterapia de toda la mama pueden omitir la LA de forma segura sin diferencia en supervivencia global ni recurrencia locoregional a 10 años de seguimiento. El ensayo AMAROS (Donker, Lancet Oncol 2014) demostró además que la radioterapia axilar proporciona control regional equivalente a la LA en pacientes con ganglio centinela positivo, con significativamente menor morbilidad incluyendo menores tasas de linfedema.

6.2.1. Algoritmo NCCN por Estadio

💡 ALGORITMO NCCN CÁNCER DE MAMA

DCIS → CCM + RT (preferida) O mastectomía. Sin BGC para CCM; BGC si mastectomía. Sin terapia sistémica.

Estadio I-II (candidata CCM) → CCM + BGC + RT mama completa. Si 1-2 GC+: omitir LA (Zoo11). Sistémico adyuvante según subtipo.

Estadio I-II (mastectomía) → mastectomía + BGC. Considerar reconstrucción. RMPM si T3/4 o ≥ 4 N+.

Estadio III (CLAM) → Quimioterapia neoadyuvante (según subtipo) y cirugía + LA. Evaluar respuesta patológica.

Estadio IV → Terapia sistémica según subtipo. cirugía solo para paliación o enfermedad oligometastásica (casos selectos).

PERLA CLÍNICA

Criterios Z0011: 1-2 GC positivos + CCM + RT mama completa + T1-T2 = sin LA. Esto NO aplica a pacientes con mastectomía, quienes reciben quimioterapia neoadyuvante, o pacientes con 3+ GC positivos.

AMAROS: RT axilar equivale a LA para control regional en pacientes con GC+, con 50% menos linfedema.

Fisher B. NEJM 2002 | Giuliano AE. JAMA 2011 | Donker M. Lancet Oncol 2014 | NCCN Breast v4.2024

6.3. Cáncer de Mama HER2 Positivo

NCCN Breast v4.2024 | KATHERINE | DESTINY-Breast03 | CLEOPATRA

El cáncer de mama HER2 positivo representa aproximadamente el 15-20% de todos los cánceres de mama e históricamente se asociaba con comportamiento agresivo y mal pronóstico. El desarrollo de terapias dirigidas anti-HER2 ha transformado este subtipo en uno de los más tratables. El estándar actual para el cáncer de mama HER2+ en estadio temprano es quimioterapia neoadyuvante con doble bloqueo HER2 (TCHP: docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab) seguido de cirugía y completar un año de terapia anti-HER2.

El ensayo KATHERINE (von Minckwitz, NEJM 2019) estableció que las pacientes con enfermedad invasiva residual tras terapia neoadyuvante deben cambiar a T-DM1 (ado-trastuzumab emtansina) durante 14 ciclos en lugar de completar trastuzumab solo. Esta estrategia redujo el riesgo de recurrencia en un 50% (SLE invasiva HR 0.50), convirtiendo la evaluación de respuesta patológica tras neoadyuvancia en un punto crítico de decisión terapéutica. Las pacientes que alcanzan respuesta patológica completa (pCR) continúan trastuzumab con o sin pertuzumab.

En el contexto metastásico, DESTINY-Breast03 (Cortes, NEJM 2022) revolucionó el tratamiento de segunda línea. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) demostró un hazard ratio de supervivencia libre de progresión sin precedentes de 0.28 comparado con T-DM1 (mediana SLP 28.8 vs 6.8 meses), estableciendo T-DXd como nuevo estándar tras progresión a primera línea basada en trastuzumab. Para primera línea metastásica HER2+, el régimen CLEOPATRA (pertuzumab + trastuzumab + docetaxel) sigue siendo estándar, con mediana de supervivencia global de 57 meses.

EVIDENCIA DESTACADA

KATHERINE: T-DM1 para enfermedad residual tras neoadyuvancia. SLEi HR 0.50. Cambiar de trastuzumab si no-pCR.

DESTINY-Breast03: T-DXd vs T-DM1 en 2L metastásico. SLP HR 0.28 (28.8 vs 6.8 meses). Cambio de práctica.

CLEOPATRA: pertuzumab + trastuzumab + docetaxel 1L metastásico. SG 57 meses.

von Minckwitz G. NEJM 2019 | Cortes J. NEJM 2022 | Swain SM. NEJM 2015 |
NCCN Breast v4.2024

6.4. Cáncer de Mama Triple Negativo

NCCN Breast v4.2024 | KEYNOTE-522 | CREATE-X | OlympiA

El cáncer de mama triple negativo (TNBC) representa el 10-15% de todos los cánceres de mama y se define por la ausencia de receptor de estrógenos, receptor de progesterona y expresión de HER2. El TNBC se caracteriza por biología agresiva con mayores tasas de metástasis viscerales, afectación cerebral y recurrencia temprana. Históricamente, la quimioterapia citotóxica era la única opción sistémica, pero el panorama terapéutico se ha transformado con inmunoterapia y agentes dirigidos.

El ensayo KEYNOTE-522 (Schmid, NEJM 2022) estableció pembrolizumab combinado con quimioterapia neoadyuvante seguido de pembrolizumab adyuvante como nuevo estándar para TNBC en estadio temprano (estadio II-III). La adición de pembrolizumab mejoró significativamente la supervivencia libre de eventos (SLE HR 0.63), independientemente del estado de PD-L1, y aumentó la tasa de respuesta patológica completa del 51.2% al 64.8%. Este ensayo cambió el paradigma: la inmunoterapia se incorpora ahora al esquema neoadyuvante para todo TNBC estadio II-III.

Para pacientes con enfermedad residual tras neoadyuvancia, el ensayo CREATE-X (Masuda, NEJM 2017) demostró que capecitabina adyuvante durante 6-8 ciclos mejora significativamente la supervivencia global (SG HR 0.59). En TNBC con mutación BRCA, el ensayo OlympiA (Tutt, NEJM 2021) demostró que olaparib adyuvante durante un año reduce el riesgo de muerte (SG HR 0.68), estableciendo la inhibición de PARP como estrategia estándar post-neoadyuvante para portadoras de BRCA con enfermedad de alto riesgo.

EVIDENCIA DESTACADA

KEYNOTE-522: pembro + QT neoadyuvante para TNBC estadio II-III. SLE HR 0.63. pCR 64.8% vs 51.2%.

CREATE-X: capecitabina adyuvante para TNBC residual tras neoadyuvancia. SG HR 0.59.

OlympiA: olaparib adyuvante x1a para BRCA+ alto riesgo. SG HR 0.68.

ERROR FRECUENTE

No testar BRCA germinal en todas las pacientes con TNBC: pierde candidatas para olaparib (OlympiA) y quimioterapia basada en platino.

Omitir pembrolizumab en neoadyuvancia de TNBC estadio II-III: el beneficio de KEYNOTE-522 es independiente del estado de PD-L1.

6.5. Cáncer de Mama con Receptores Hormonales Positivos

NCCN Breast v4.2024 | TAILORx | monarchE

El cáncer de mama con receptores hormonales positivos (RH+) es el subtipo más frecuente, representando aproximadamente el 70% de todos los casos. La cuestión terapéutica central en enfermedad RH+ en estadio temprano es si la paciente se beneficia de añadir quimioterapia a la terapia endocrina. El ensayo TAILORx (Sparano, NEJM 2018) respondió definitivamente esta cuestión utilizando el score de recurrencia de 21 genes Oncotype DX. Las pacientes con un score de recurrencia de 0-25 no obtienen beneficio significativo de añadir quimioterapia a la terapia endocrina y pueden tratarse de forma segura solo con terapia endocrina. Este resultado libra a la mayoría de pacientes con RH+/HER2- en estadio temprano de quimioterapia innecesaria y su toxicidad asociada.

Para el cáncer de mama RH+ temprano de alto riesgo, el ensayo monarchE (Johnston, NEJM 2023) demostró que la adición de abemaciclib (un inhibidor de CDK4/6) a la terapia endocrina durante dos años mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi HR 0.664). Alto riesgo se definió como cuatro o más ganglios axilares positivos, o uno a tres ganglios positivos con tamaño tumoral de 5 cm o mayor, o Ki-67 de 20% o superior. Este representa el primer inhibidor de CDK4/6 aprobado en el contexto adyuvante y amplía el paradigma terapéutico más allá de la terapia endocrina sola para pacientes de alto riesgo.

💡 CONCEPTO CLAVE

TAILORx: Oncotype DX score de recurrencia 0-25 = terapia endocrina sola (sin beneficio de quimioterapia). Score 26-100 = anadir quimioterapia.

monarchE: abemaciclib x2a + endocrino para RH+/HER2-alto riesgo (≥ 4 N+, o 1-3 N+ con $T \geq 5\text{cm}$ o $Ki-67 \geq 20\%$). SLEi HR 0.664.

Sparano JA. NEJM 2018 | Johnston SRD. NEJM 2023 | NCCN Breast v4.2024

6.6. Cáncer de Mama Hereditario

NCCN Genetic/Familial High-Risk v3.2024 | ESMO Hereditary 2023

Aproximadamente el 5-10% de todos los cánceres de mama son hereditarios, con las mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2 representando la mayoría de los casos identificables. Las portadoras de BRCA1 tienen un riesgo acumulado de cáncer de mama del 55-72% y de cáncer de ovario del 39-44%. Las portadoras de BRCA2 tienen un riesgo de cáncer de mama del 45-69% y de cáncer de ovario del 11-17%. El test genetico debe ofrecerse a todas las pacientes que cumplan los criterios NCCN, incluyendo diagnosticadas antes de los 50 años, con histología triple negativa a cualquier edad, con cáncer de mama bilateral, o

con antecedentes familiares significativos de cáncer de mama y ovario.

La mastectomía bilateral reductora de riesgo disminuye el riesgo de cáncer de mama aproximadamente un 90-95% en portadoras de BRCA. La salpingo-ooforectomía bilateral reductora de riesgo (SORRR) se recomienda a los 35-40 años para portadoras de BRCA1 y a los 40-45 años para BRCA2, y reduce el riesgo de cáncer de ovario en un 80% y el riesgo de cáncer de mama en un 50% adicional cuando se realiza premenopausicamente. Para portadoras de BRCA que elijan vigilancia sobre cirugía reductora de riesgo, se recomienda RM mamaria anual alternando con mamografía cada seis meses desde los 25-30 años.

PERLA CLÍNICA

Testar BRCA germinal en TODO TNBC independientemente de edad o antecedentes familiares: determina elegibilidad para olaparib (Olympia) y quimioterapia basada en platino.

Portadoras de BRCA con cáncer de mama: ofrecer mastectomía bilateral. El riesgo de cáncer de mama contralateral es del 40-60% a 20 años.

Kuchenbaecker KB. JAMA 2017 | Domchek SM. JAMA 2010 |
NCCN Genetic/Familial High-Risk v3.2024

revisión Board: Perlas de Alto Rendimiento

 DATOS IMPRESCINDIBLES

NSABP B-o6: CCM + RT = mastectomía en supervivencia global (seguimiento a 20 años).

Zo011: 1-2 GC positivos + CCM + RT mama completa = omitir LA. Sin diferencia en SG ni RLR.

KATHERINE: T-DM1 para enfermedad HER2+ residual tras neoadyuvancia. SLEi HR 0.50.

DESTINY-Breast03: T-DXd vs T-DM1 en 2L metastásico HER2+. SLP HR 0.28.

KEYNOTE-522: pembrolizumab + QT neoadyuvante para TNBC estadio II-III. SLE HR 0.63.

CREATE-X: capecitabina para TNBC residual tras neoadyuvancia. SG HR 0.59.

OlympiA: olaparib x1a adyuvante para BRCA+ alto riesgo. SG HR 0.68.

TAILORx: Oncotype DX 0-25 = endocrino solo. Sin beneficio de quimioterapia.

monarchE: abemaciclib x2a para RH+/HER2- alto riesgo. SLEi HR 0.664.

ERRORES A EVITAR

Realizar LA cuando se cumplen criterios Z0011 (1-2 GC+, CCM, RT mama completa).

No cambiar a T-DM1 tras no-pCR en neoadyuvancia HER2+ (KATHERINE).

Omitir test BRCA germinal en pacientes con TNBC independientemente de la edad.

Añadir quimioterapia a RH+/HER2- con Oncotype DX score 0-25 (TAILORx).

Omitir pembrolizumab en régimen neoadyuvante de TNBC estadio II-III.

módulo 7

cirugía oncológica

Tumores Endocrinos

Sección VII — Tumores Endocrinos

7.1. Cáncer de Tiroides

NCCN Thyroid v3.2024 | ATA 2015 Guidelines | ESMO 2022

El cáncer de tiroides engloba cuatro subtipos histológicos principales con comportamiento biológico muy diferente. El carcinoma papilar de tiroides (CPT) representa el 80-85% de los casos, tiene excelente pronóstico y frecuentemente alberga mutaciones BRAF V600E (40-60%). El carcinoma folicular de tiroides (CFT) representa el 10-15%, tiende a diseminarse por vía hematogena a hueso y pulmón, y está impulsado por mutaciones RAS y reordenamientos PAX8-PPARG. El carcinoma medular de tiroides (CMT) surge de las células C parafoliculares, produce calcitonina y porta mutaciones RET (germinal en MEN2, somática en 50-60% de los casos esporádicos). El carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) es una de las neoplasias humanas más agresivas, con una mediana de supervivencia de 3-5 meses, y BRAF V600E se encuentra en aproximadamente el 40% de los casos.

El sistema de estadificación AJCC 8a edición introdujo un umbral de edad crítico de 55 años para el cáncer diferenciado de tiroides (CDT). Los pacientes menores de 55 años solo pueden clasificarse como Estadio I (cualquier T, cualquier N, Mo) o Estadio II (cualquier T, cualquier N, M1). Esto refleja el

pronóstico excepcional del CDT en pacientes jóvenes, donde incluso las metástasis ganglionares no empeoran significativamente la supervivencia. Para pacientes de 55 años o más, la estadificación sigue la progresión TNM estándar desde Estadio I hasta Estadio IVB.

7.1.1. Manejo quirúrgico

La extensión de la tiroidectomía depende del tamaño tumoral, factores de riesgo y subtipo histológico. La tiroidectomía total está indicada para tumores >4 cm, enfermedad bilateral, extensión extratiroidea, metástasis ganglionares clínicamente aparentes, metástasis a distancia o radiación previa cabeza/cuello. La lobectomía (hemitiroidectomía) es apropiada para CPT unifocal de 1-4 cm sin características adversas. Para tumores <1 cm (microcarcinoma papilar) sin características agresivas, la vigilancia activa es cada vez más aceptada como alternativa a la cirugía según datos de las series del Hospital Kuma y Memorial Sloan Kettering.

La ablación con yodo radiactivo (RAI) con I-131 se administra tras tiroidectomía total en CDT de riesgo intermedio y alto para ablacionar tejido tiroideo remanente y tratar enfermedad residual microscópica. NO está indicada para CPT de bajo riesgo. La estratificación de riesgo sigue el sistema ATA de tres niveles: bajo riesgo (CDT intratiroideo sin histología agresiva, sin invasión vascular, N0 o N1 de bajo volumen), riesgo intermedio (extensión extratiroidea microscópica, N1, histología agresiva o

invasión vascular) y alto riesgo (extensión extratiroidea macroscópica, resección incompleta o metástasis a distancia).

7.1.2. Algoritmo NCCN: cáncer Diferenciado de Tiroides

💡 ALGORITMO NCCN CDT POR RIESGO ATA

Bajo Riesgo → Lobectomía o tiroidectomía total. NO RAI. Supresión TSH a 0.5-2. Vigilancia con Tg + eco.

Riesgo Intermedio → tiroidectomía total + vaciamiento cervical central. RAI 30-150 mCi. Supresión TSH a 0.1-0.5.

Alto Riesgo → tiroidectomía total + vaciamiento cervical compartimental. RAI 100-200 mCi. TSH <0.1.

💡 ALGORITMO NCCN CMT POR ESTADIO

CMT Localizado → tiroidectomía total + vaciamiento cervical central. Calcitonina/CEA basal. Test RET.

N+ Regional → tiroidectomía total + vaciamiento central + lateral. Sin papel para RAI. Considerar RTE si R1.

CMT Metastásico → Sistemico: selpercatinib (RET+) o cabozantinib/vandetanib. LIBRETTO-001: TRO 69%.

💡 ALGORITMO NCCN CAT

CAT Resecable → cirugía si Ro factible + QRT adyuvante.
BRAF+: dabrafenib/trametinib (TRO 56%).

CAT Irreseccable → QRT paliativa. Testar BRAF V600E (40%). Si BRAF+: dabrafenib + trametinib.

7.1.3. Panorama Molecular y Terapia Dirigida

El perfil molecular ha transformado el manejo del cáncer de tiroides avanzado. En CDT, BRAF V600E es el driver más común y predice respuesta a dabrafenib/trametinib (particularmente relevante en CAT donde la TRO es 56%). Las mutaciones RAS (NRAS, HRAS, KRAS) se encuentran en tumores de patron folicular y son diana de inhibidores MEK. Las fusiones RET ocurren en 10-20% del CPT y son diana de selpercatinib o pralsetinib. En CMT, las mutaciones puntuales RET son los drivers dominantes: las mutaciones germinales RET definen los sindromes MEN2, mientras que las mutaciones somaticas RET ocurren en 50-60% del CMT esporadico. El ensayo LIBRETTO-001 establecio selpercatinib como terapia revolucionaria para CMT con mutación RET, logrando una tasa de respuesta objetiva del 69% en pacientes previamente tratados.

💡 EVIDENCIA DESTACADA

LIBRETTO-001 (Wirth, NEJM 2020): Selpercatinib en CMT con mutación RET. TRO 69% (previamente tratados), 73% (naïve). Respuestas duraderas.

CAT + BRAF: Dabrafenib/trametinib TRO 56% en CAT BRAF V600E. Mediana SG mejorada de 5 a 14 meses.

Haugen BR. Thyroid 2016 (ATA) | Wirth LJ. NEJM 2020 | Subbiah V. NEJM 2018 | NCCN Thyroid v3.2024

7.2. Incidentaloma Suprarrenal

Guías ESE/ENSAT 2016 | NCCN Adrenal v2.2024

Un incidentaloma suprarrenal es una masa adrenal descubierta en imagen realizada por indicaciones no relacionadas, hallada en el 4-5% de los TC. Las dos preguntas críticas a responder son: es funcional? y es maligna? La regla más importante es: SIEMPRE descartar feocromocitoma PRIMERO, antes de cualquier intervención o biopsia, porque el feocromocitoma no diagnosticado conlleva riesgo de crisis hipertensiva letal durante la manipulación. El estudio debe proceder en orden sistemático: feocromocitoma primero, luego exceso de cortisol, luego exceso de aldosterona (si hipertenso), y finalmente características de imagen para malignidad.

Estudio bioquímico: metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas o metanefrinas libres en plasma descartan feocromocitoma

(sensibilidad >97%). El test de supresión con dexametasona 1 mg nocturno (TSD) criba el síndrome de Cushing: cortisol <1.8 mcg/dL (50 nmol/L) es normal, >5 mcg/dL confirma hipercortisolismo. En pacientes hipertensos, la ratio aldosterona/renina criba el síndrome de Conn. En imagen, las unidades Hounsfield (UH) en TC sin contraste <10 son altamente específicas para adenoma rico en lípidos y esencialmente excluyen malignidad. Tamaño >4 cm, UH >20, realce heterogéneo, márgenes irregulares o crecimiento en intervalo aumentan la sospecha de carcinoma suprarrenal o metástasis.

💡 REGLA CRÍTICA

NUNCA biopsiar u operar una masa suprarrenal sin antes excluir feocromocitoma. Una biopsia de un feo no diagnosticado puede desencadenar crisis hipertensiva fatal.

Orden de estudio: (1) Feocromocitoma (metanefrinas 24h), (2) Cushing (TSD 1mg), (3) Conn (ARR si hipertenso), (4) Caracterización por imagen.

Característica	Adenoma Benigno	Sospechoso/Maligno
Tamano	< 4 cm	> 4 cm
Densidad TC (sin contraste)	< 10 UH (rico en lipidos)	> 20 UH
Lavado	> 60% lavado absoluto	< 60% lavado
Crecimiento	Estable 12 meses	Crecimiento en intervalo
Manejo	Vigilancia	adrenalectomía

Fassnacht M. Eur J Endocrinol 2016 (ESE/ENSAT) | NCCN Adrenal v2.2024 | Grumbach MM. Ann Intern Med 2003

7.3. Carcinoma Suprarrenal

NCCN Adrenal v2.2024 | ESMO-EURACAN 2020 | ENSAT

El carcinoma suprarrenal (CSR) es una neoplasia endocrina rara pero altamente agresiva con una incidencia de 1-2 por millon por año. El score de Weiss es el estándar histopatológico de oro para distinguir adenoma adrenocortical benigno de carcinoma: una puntuacion de 3 o más sobre 9 criterios (alta tasa mitotica, mitosis atípicas, alto grado nuclear, bajo porcentaje de células claras, necrosis, arquitectura difusa, invasión capsular, invasión sinusoidal, invasión venosa) diagnóstica CSR. La mayoría de los

CSR se presentan como tumores grandes (>6 cm), y aproximadamente el 60% son hormonalmente funcionales, produciendo más comúnmente cortisol o androgenos.

La resección quirúrgica completa con exeresis en bloque de estructuras adyacentes (rinon, bazo, páncreas distal, segmento hepático) cuando estan afectadas es el unico tratamiento potencialmente curativo. La resección Ro es el factor pronóstico más fuerte. La adrenalectomía abierta es preferida sobre la laparoscopica para sospecha de CSR para minimizar disrupcion capsular y derrame tumoral. El ensayo FIRM-ACT (Fassnacht, NEJM 2012) comparo etoposido/doxorubicina/cisplatino más mitotano (EDP-M) versus estreptozocina más mitotano en CSR avanzado: EDP-M mostro tasa de respuesta superior (23% vs 9%) y es el régimen estándar de primera línea para enfermedad avanzada. El mitotano adyuvante se recomienda para CSR de alto riesgo (Ki-67 >10%, resección R1, estadio III) basado en datos retrospectivos que muestran mejor supervivencia libre de recurrencia.

EVIDENCIA DESTACADA

FIRM-ACT (Fassnacht, NEJM 2012): EDP-M vs estreptozocina-M en CSR avanzado. TRO 23% vs 9%. EDP-M es el régimen estándar 1L.

Score de Weiss ≥ 3 = CSR. resección Ro en bloque es el factor pronóstico más importante.

Fassnacht M. NEJM 2012 | Else T. Endocr Rev 2014 | NCCN Adrenal v2.2024 | Berruti A. JCEM 2005

7.4. Feocromocitoma y Paraganglioma

Guías Endocrine Society 2014 | NCCN Feocromocitoma 2024

Los feocromocitomas son tumores productores de catecolaminas que surgen de las células cromafines de la médula suprarrenal. Los paragangliomas surgen de los ganglios simpáticos (abdominales) o parasimpáticos (cabeza y cuello) extra-adrenales. La presentación clásica incluye hipertensión episódica, cefalea, diaforesis y palpitaciones, aunque muchos pacientes se presentan atípicamente. Aproximadamente el 40% de los casos tienen base hereditaria, involucrando mutaciones en genes SDHx (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2), VHL, RET, NF1, MAX, TMEM127, y otros. Las mutaciones SDHB conllevan el mayor riesgo de enfermedad maligna (hasta 40% de riesgo vital de paraganglioma metastásico).

El principio quirúrgico cardinal es: NUNCA operar un feocromocitoma sin bloqueo alfa-adrenergico adecuado. El bloqueo alfa preoperatorio con fenoxibenzamina (antagonista alfa no selectivo irreversible) o doxazosina (antagonista alfa-1 selectivo) debe iniciarse 10-14 días antes de la cirugía. Solo después de establecer el bloqueo alfa debe añadirse el bloqueo beta si persiste taquicardia. El bloqueo beta sin bloqueo alfa previo causa estimulación alfa sin oposición y puede precipitar una crisis hipertensiva fatal. La presión arterial preoperatoria objetivo es <130/80 sentado con hipotensión ortostática (sistólica >90 de pie), y los pacientes deben recibir carga liberal de sal y líquidos.

💡 REGLA CRÍTICA

NUNCA operar sin estudio de feo. NUNCA dar betabloqueantes antes de establecer el bloqueo alfa.

Bloqueo alfa 10-14 días preop: fenoxibenzamina 10 mg BID, titular a PA <130/80 sentado.

Mutación SDHB = mayor riesgo de malignidad (hasta 40%).
Todos los pacientes necesitan test germinal.

Lenders JW. JCEM 2014 | Neumann HP. NEJM 2019 | NCCN Pheochromocytoma 2024 | Eisenhofer G. JCEM 2003

7.5. Tumores Neuroendocrinos Pancreáticos

NCCN NET v2.2024 | ENETS Guidelines 2023 | WHO 2022

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEp) se clasifican según la clasificación OMS 2022 basada en el índice Ki-67 y la tasa mitótica: Grado 1 (Ki-67 <3%, mitosis <2/10 CGA), Grado 2 (Ki-67 3-20%, mitosis 2-20/10 CGA), y Grado 3 (Ki-67 >20%, mitosis >20/10 CGA). Existe una distinción crítica entre tumores neuroendocrinos bien diferenciados (TNE, G1-G3) y carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados (CNE), que tienen diferente biología, drivers moleculares y estrategias de tratamiento. Los TNE están impulsados por alteraciones en MEN1, DAXX/ATRX y la vía mTOR, mientras que los CNE

albergan mutaciones TP53 y RB1 similares al carcinoma de células pequeñas.

Los TNEp funcionales se presentan con síndromes clínicos relacionados con sobreproducción hormonal: insulinoma (hipoglucemia), gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison con úlceras pépticas refractarias), glucagonoma (eritema necrolítico migratorio, diabetes), VIPoma (diarrea acuosa, hipopotasemia) y somatostatina (diabetes, colelitiasis, esteatorrea). Los TNEp no funcionales representan el 60-90% de los casos y frecuentemente se diagnostican incidentalmente o por efecto masa. Para enfermedad localizada, la cirugía es curativa. Para TNEp bien diferenciados avanzados, los análogos de somatostatina (ASS), terapia dirigida y terapia con radionúclidos con receptores peptídicos (PRRT) forman la base del tratamiento sistémico.

7.5.1. Algoritmo NCCN TNEp

💡 ALGORITMO NCCN TNE PANCREÁTICO

Localizado G1-G2 → resección quirúrgica (enucleación si <2 cm, pancreatectomía distal o Whipple). Observar si <1 cm, G1, no funcional.

Localmente Avanzado → ASS (octreotida LAR o lanreotida). Considerar resección si downstaging. Everolimus o sunitinib si progresión.

Metastásico G1-G2 → 1L: ASS (PROMID, CLARINET). 2L: Everolimus (RADIANT-3) o sunitinib. 3L: PRRT Lu-177 (NETTER-1).

Metastásico G3 CNE → Quimioterapia basada en platino (cisplatino/etoposido). Tratar como carcinoma de células pequeñas. Mal pronóstico.

7.5.2. Ensayos clínicos Clave

EVIDENCIA DESTACADA

PROMID (Rinke, JCO 2009): Octreotida LAR vs placebo en TNE intestino medio. THP 14.3 vs 6.0 meses. Establecio ASS como antiproliferativo.

CLARINET (Caplin, NEJM 2014): Lanreotida vs placebo en TNE-GEP G1-G2. SLP no alcanzada vs 18 meses. Confirmo papel antiproliferativo ASS.

NETTER-1 (Strosberg, NEJM 2017): Lu-177 DOTATATE (PRRT) vs octreotida alta dosis en TNE intestino medio. SLP HR 0.18. Resultado histórico para PRRT.

RADIANT-3 (Yao, NEJM 2011): Everolimus vs placebo en TNEp progresivo. SLP 11.0 vs 4.6 meses (HR 0.35).

Rinke A. JCO 2009 | Caplin ME. NEJM 2014 | Strosberg J. NEJM 2017 | Yao JC. NEJM 2011 | NCCN NET v2.2024

7.6. Síndromes de Neoplasia Endocrina Múltiple

Guías ATA CMT 2015 | NCCN Thyroid 2024 | Consenso Experto

Los síndromes MEN son síndromes de predisposición al cáncer hereditarios autosómicos dominantes caracterizados por tumores en múltiples glándulas endocrinas. MEN1 está causado por mutaciones inactivantes en el gen MEN1 (menina, cromosoma 11q13) y clásicamente se presenta con la triada de las 3 Ps: hiperplasia paratiroidea (95%, hiperparatiroidismo primario),

tumores neuroendocrinos pancreáticos (40-70%, más comúnmente gastrinoma e insulinoma) y adenomas hipofisarios (30-40%, más comúnmente prolactinoma). La penetrancia del hiperparatiroidismo primario se aproxima al 100% a los 50 años.

MEN2 esta causado por mutaciones activadoras del proto-oncogen RET y se subdivide en MEN2A y MEN2B. MEN2A (95% de los casos MEN2) se caracteriza por carcinoma medular de tiroides (penetrancia virtualmente 100%), feocromocitoma (50%) e hiperparatiroidismo primario (20-30%). La mutación más común es en el codon 634 (C634R), y la tiroidectomía profiláctica se recomienda a los 5 años. MEN2B es la forma más agresiva, causada por la mutación RET M918T, presentandose con CMT (100%, inicio más precoz y más agresivo), feocromocitoma (50%), neuromas mucosos, habito marfanoide y ganglioneuromatosis intestinal. La tiroidectomía profiláctica en MEN2B debe realizarse dentro del PRIMER año de vida, idealmente en los primeros 6 meses.

Síndrome	Gen	Características Clave	tiroidectomía profiláctica
MEN1	MEN1 (11q13)	3 Ps: Paratiroides + TNE pancreático + Hipofisis	N/A
MEN2A	RET codon 634	CMT + Feo + Hiperparatiroidismo	A los 5 años
MEN2B	RET M918T	CMT + Feo + Neuromas mucosos + Marfanoide	PRIMER año de vida

 PERLA CLÍNICA

En MEN2: SIEMPRE descartar feocromocitoma ANTES de tiroidectomía. Feo no diagnosticado durante tiroidectomía = crisis intraoperatoria.

MEN2B (M918T): CMT más agresivo. tiroidectomía profiláctica en PRIMER año, idealmente <6 meses de edad.

Wells SA. Thyroid 2015 (ATA MTC) | Thakker RV. JCEM 2012 |
Brandi ML. JCEM 2001 | NCCN Thyroid v3.2024

revisión Board: Perlas de Alto Rendimiento

💡 DATOS IMPRESCINDIBLES

AJCC 8a tiroides: edad <55 solo puede ser Estadio I (Mo) o Estadio II (M1). Incluso N1 no aumenta estadio.

tiroidectomía total para CDT >4 cm, bilateral, extensión extratiroidea, N1 o M1. Lobectomía para CPT unifocal 1-4 cm.

LIBRETTO-001: selpercatinib en CMT con mutación RET. TRO 69%. Nuevo estándar para CMT RET+ avanzado.

Incidentaloma suprarrenal: descartar feo PRIMERO (metanefrinas 24h). UH <10 = adenoma. >4 cm = cirugía.

CSR: Weiss ≥ 3. resección RO en bloque. FIRM-ACT: EDP-M es estándar 1L para CSR avanzado.

Feo: bloqueo alfa 10-14 días preop. NUNCA beta antes de alfa. SDHB = riesgo de malignidad.

TNEp clasificación OMS: G1 Ki-67<3%, G2 3-20%, G3 >20%. NETTER-1: Lu-177 SLP HR 0.18.

MEN1: 3 Ps (Paratiroides, páncreas, Hipofisis). MEN2A codon 634: tiroidectomía a los 5. MEN2B M918T: tiroidectomía PRIMER año.

ERRORES A EVITAR

Operar masa suprarrenal sin descartar feocromocitoma.

Betabloqueantes antes de bloqueo alfa en feocromocitoma.

RAI para CPT de bajo riesgo (no indicado, ATA 2015).

No testar RET en todos los pacientes con CMT (pierde síndromes hereditarios).

adrenalectomía laparoscópica para sospecha de CSR (riesgo de disrupción capsular y derrame).

tiroidectomía en MEN2 sin antes excluir feocromocitoma.

módulo 8

cirugía oncológica

Melanoma y cáncer de Piel

Sección VIII — Tumores Cutáneos y Melanoma

8.1. Subtipos de Melanoma

NCCN Melanoma v2.2024 | AJCC 8a Edición | WHO 2018

El melanoma cutaneo se clasifica en subtipos histopatológicos distintos con diferente comportamiento clínico, distribución anatomica y perfil molecular. El melanoma de extensión superficial (MES) es el subtipo más frecuente (aproximadamente 70%), típicamente surge en piel expuesta al sol de forma intermitente, y se caracteriza por una fase de crecimiento radial prolongada antes de la invasión vertical. El melanoma nodular (MN) representa el 15-30% de los casos y es el subtipo más agresivo, presentandose como una lesion elevada o polipoide de rápido crecimiento con fase de crecimiento vertical precoz y sin crecimiento radial previo, lo que explica su contribucion desproporcionada a la mortalidad por melanoma.

El melanoma lentigo maligno (MLM) aparece en piel crónicamente danada por el sol de pacientes ancianos, predominantemente en cabeza y cuello. Tiene la fase de crecimiento radial más larga y el mejor pronóstico cuando se extirpa adecuadamente. El melanoma acral lentiginoso (MAL) es el subtipo más común en poblaciones no caucásicas, surgiendo en palmas, plantas y regiones subungueales. Se diagnóstica frecuentemente de forma tardia por su localización y puede carecer de pigmentacion típica. El melanoma desmoplásico es una variante rara neurotropica caracterizada por células fusiformes en un estroma colagenoso, comúnmente asociado con invasión perineural y altas tasas de recurrencia local. El melanoma desmoplásico tiene una menor tasa de metástasis ganglionar pero mayor propension a recurrencia local, y debe

considerarse radioterapia adyuvante para lesiones con márgenes positivos o cercaños.

Subtipo	Frecuencia	Características Clave	Molecular
MES	~70%	Crecimiento radial luego vertical; criterios ABCDE	BRAF V600E ~50%
Nodular	15-30%	Crecimiento vertical de novo; progresión rápida	BRAF ~40%
MLM	5-15%	Dano solar crónico; cabeza/cuello; ancianos	BRAF ~10%, NRAS mayor
MAL	2-8%	Palmas, plantas, subungueal; no caucásicos	Mutaciones KIT ~15-20%
Desmoplasíco	1-4%	Neurotrópico; cel. fusiformes; alta recurrencia local	BRAF bajo; NF1 frecuente

8.2. Estadificación Melanoma AJCC 8a Edición

Gershenwald JE. CA cáncer J Clin 2017 | AJCC 8a Ed. 2017

El sistema de estadificación de melanoma AJCC 8a edición, vigente desde enero de 2018, introdujo varios cambios críticos que impactan directamente en la toma de decisiones clínicas. El cambio conceptual más importante es que el espesor de Breslow sigue siendo el determinante primario de la categoría T y del pronóstico. La tasa mitótica fue eliminada como criterio para la clasificación T1b; en su lugar, T1 se subclasifica ahora solo por espesor con el umbral de 0.8 mm (T1a: <0.8 mm sin ulceración; T1b: 0.8-1.0 mm o <0.8 mm con ulceración). Esta simplificación fue respaldada por análisis multivariantes que demostraron que el estado de ulceración era un predictor independiente más fuerte que la tasa mitótica.

Otro cambio clave es la adición de M1d para metástasis del sistema nervioso central (SNC), reconociendo su pronóstico distinto y particularmente desfavorable. Las subcategorías M1 ahora incluyen M1a (piel distante, tejido blando o ganglios linfáticos no regionales), M1b (metástasis pulmonares), M1c (metástasis viscerales no SNC) y M1d (metástasis del SNC con o sin otros sitios de enfermedad). La LDH sérica elevada se designa

con un sufijo (1) tras cualquier categoria M1 y es un factor pronóstico adverso independiente en estadio IV.

Categoria T	Espesor Breslow	Ulceracion	Notas
T1a	< 0.8 mm	No	Bajo riesgo; BSGC generalmente no indicada
T1b	0.8-1.0 mm O < 0.8 mm	Cualquiera O Si	Considerar BSGC; tasa mitotica YA NO es criterio
T2	> 1.0-2.0 mm	a: No / b: Si	BSGC recomendada para todo T2
T3	> 2.0-4.0 mm	a: No / b: Si	BSGC recomendada
T4	> 4.0 mm	a: No / b: Si	Alto riesgo; considerar adyuvancia

CAMBIO CLAVE

Tasa mitotica ELIMINADA de criterios T1b en AJCC 8a edicion. T1b se define ahora por Breslow ≥ 0.8 mm O ulceracion en lesiones más finas.

Nueva categoria M1d: las metástasis del SNC ahora tienen su propia categoria, reflejando su pronóstico unicamente desfavorable.

Gershenwald JE. CA cáncer J Clin 2017 | Amin MB. AJCC cáncer Staging Manual 8th Ed. 2017

8.3. Márgenes de Escision Local Amplia (UICC)

NCCN Melanoma v2.2024 | Guías UICC/WHO

La escision local amplia (ELA) es el tratamiento definitivo para el melanoma primario tras la biopsia diagnóstica. Los márgenes de escision se determinan exclusivamente por el espesor de Breslow y han sido establecidos a través de multiples ensayos controlados aleatorizados. Márgenes más amplios no mejoran la supervivencia pero aumentan la morbilidad, la complejidad del cierre de herida y la necesidad de injertos o colgajos cutaneos. El objetivo es lograr márgenes histologicos libres con la minima morbilidad necesaria.

Espesor Breslow	Margen Recomendado	Evidencia	Notas
In situ	0.5 cm (hasta 1 cm)	Consenso	Considerar Mohs para MLM cabeza/cuello
<= 1.0 mm	1 cm	ECAs: sin beneficio > 1 cm	ELA al momento de BSGC
1.01-2.0 mm	1-2 cm	Ensayo WHO, ensayo Sueco	1 cm aceptable si restriccion anatomica
> 2.0 mm	2 cm	Intergroup, UK MelaST	Sin beneficio en supervivencia más allá de 2 cm

PERLA CLÍNICA

Para melanoma in situ (especialmente lentigo maligno) en cabeza y cuello, considerar cirugía de Mohs o escisión por etapas con control de márgenes, ya que la extensión subclínica puede ser sustancial y los márgenes estándar de 0.5 cm pueden ser inadecuados.

La ELA debe realizarse hasta pero SIN incluir la fascia profunda. La escisión fascial de rutina no aporta beneficio oncológico.

*Thomas JM. NEJM 2004 | Gillgren P. Lancet Oncol 2011 | NCCN Melanoma v2.2024
| Hayes AJ. Lancet Oncol 2016*

8.4. Biopsia de Ganglio Centinela

*MSLT-I (Morton, NEJM 2014) | MSLT-II (Faries, NEJM 2017) |
DeCOG-SLT (Leiter, Lancet Oncol 2016)*

La biopsia de ganglio centinela (BSGC) es el procedimiento pronóstico más importante en la estadificación del melanoma. MSLT-I (Morton, NEJM 2014) estableció que el estado del ganglio centinela es el predictor único más fuerte de recurrencia y supervivencia en melanoma clínicamente ganglios negativos. El ensayo demostró que la BSGC con linfadenectomía de complemento (CLND) inmediata para ganglios positivos mejoró la supervivencia melanoma-específica a 10 años comparada con la observación ganglionar sola en melanomas de espesor intermedio (62.1% vs 41.5% en pacientes SLN-positivos). Sin embargo, la supervivencia global de toda la población aleatorizada (BSGC vs observación) no fue significativamente

diferente, lo que significa que la BSGC proporciona información pronóstica y control regional precoz, pero no confiere ventaja en supervivencia global cuando se analiza por intención de tratar.

El ensayo histórico MSLT-II (Faries, NEJM 2017) cambio fundamentalmente la práctica al demostrar que la linfadenectomía de complemento (CLND) NO mejora la supervivencia melanoma-específica en pacientes con ganglio centinela positivo (HR 1.08, $p=0.42$). La CLND mejoro el control regional de enfermedad pero a costa de linfedema significativamente aumentado (24.1% vs 6.3%). Esto significa que la observación con vigilancia ecografica de la cuenca ganglionar es ahora el estándar de tratamiento tras una BSGC positiva. El ensayo DeCOG-SLT confirmo estos hallazgos. La CLND se reserva para pacientes con recurrencia ganglionar clínicamente detectada.

INDICACIONES DE BSGC

Breslow > 0.8 mm: BSGC recomendada para todos los pacientes.

Breslow < 0.8 mm con ulceracion: debe considerarse BSGC.

Breslow < 0.8 mm sin ulceracion: BSGC generalmente NO indicada.

MSLT-II: CLND de complemento SIN beneficio en supervivencia (HR 1.08). observación es el estándar tras BSGC positiva.

8.4.1. Algoritmo NCCN Melanoma

💡 ALGORITMO NCCN MELANOMA CUTANEO

In situ → ELA márgenes 0.5 cm. Sin BSGC. Vigilancia.

Estadio I-II (T1b-T4b, No) → ELA (márgenes según Breslow) + BSGC. Si GC negativo: vigilancia. Si GC positivo: observación (NO CLND) + considerar adyuvancia.

Estadio III (N+) → Adyuvancia: nivolumab, pembrolizumab, o dabrafenib/trametinib (BRAF+). Considerar RT para características de alto riesgo.

Estadio III en transito → Escision quirúrgica si factible. T-VEC intralesional. perfusión/infusion aislada de extremidad. Terapia sistémica.

Estadio IV (M1) → Test BRAF obligatorio. BRAF+: terapia dirigida O inmunoterapia. BRAF-: nivo+ipi o pembro. Mets SNC: considerar RCE/cirugía.

Morton DL. NEJM 2014 | Faries MB. NEJM 2017 | Leiter U. Lancet Oncol 2016 | NCCN Melanoma v2.2024

8.5. Terapia Adyuvante: Melanoma Estadio III

COMBI-AD | KEYNOTE-054 | CheckMate-238

El panorama del tratamiento adyuvante para melanoma estadio III resecado ha sido transformado por la terapia dirigida y la inmunoterapia. Antes de estos agentes, el interferon-alfa era el unico tratamiento adyuvante aprobado, con beneficios modestos e inconsistentes. Tres ensayos históricos definen ahora el estándar de tratamiento actual y deben conocerse en detalle para exámenes de board.

COMBI-AD (Long, NEJM 2017) demostro que 12 meses de dabrafenib más trametinib adyuvante (inhibicion dual BRAF/MEK) mejoro significativamente la supervivencia libre de recaida en melanoma estadio III resecado con mutación BRAF V600E/K (HR 0.49 a 3 años). La supervivencia libre de recaida a 5 años fue 52% versus 36% con placebo. Esta combinación esta indicada exclusivamente para pacientes con mutación BRAF, haciendo obligatorio el test BRAF al diagnóstico.

KEYNOTE-054 (Eggermont, NEJM 2018) establecio el pembrolizumab como inmunoterapia adyuvante para melanoma estadio III resecado independientemente del estado BRAF. El pembrolizumab administrado durante un año mejoro significativamente la supervivencia libre de recurrencia (HR 0.57 a 3.5 años). El beneficio se observo en todos los subgrupos incluyendo pacientes BRAF wild-type que no son elegibles para terapia dirigida.

CheckMate-238 (Weber, NEJM 2017) comparo nivolumab adyuvante con ipilimumab en melanoma estadio IIIB-IV resecado. Nivolumab demostro supervivencia libre de recurrencia superior (HR 0.65) con sustancialmente menos eventos adversos grado 3-4 (14.4% vs 45.9% con ipilimumab). Este ensayo establecio nivolumab como opcion de inmunoterapia preferida y termino definitivamente con el uso de ipilimumab adyuvante en monoterapia debido a su perfil de toxicidad desfavorable.

Ensayo	régimen	Poblacion	HR (SLR)	Resultado Clave
COMBI-AD	Dab+Tram x12m	BRAF+ Estadio III	0.49	SLR 5a 52% vs 36%. Solo BRAF+.
KEYNOTE-054	Pembro x12m	Estadio III (cualquier BRAF)	0.57	Funcióna independiente del estado BRAF.
CheckMate-238	Nivo vs Ipi	Estadio IIIB-IV	0.65	Nivo superior; mucho menos tóxico que ipi.

EVIDENCIA DESTACADA

Test BRAF V600 OBLIGATORIO al diagnóstico: determina elegibilidad para dabrafenib/trametinib (COMBI-AD, HR 0.49).

Pacientes BRAF wild-type: pembrolizumab (KEYNOTE-054) o nivolumab (CheckMate-238) son las opciones.

El interferon-alfa YA NO es el estándar de tratamiento adyuvante para melanoma.

8.6. Melanoma Metastásico

CheckMate-067 | COMBI-v | KEYNOTE-006 | NCCN v2.2024

El tratamiento del melanoma metastásico ha experimentado una revolución con la llegada de los inhibidores de puntos de control inmunitario y las terapias dirigidas contra BRAF. El test de mutación BRAF es obligatorio en todos los pacientes con melanoma avanzado, ya que determina toda la estrategia terapéutica. Aproximadamente 40-50% de los melanomas cutaneos albergan mutaciones BRAF V600, haciendolos elegibles tanto para terapia dirigida como para inmunoterapia. Los pacientes BRAF wild-type se tratan exclusivamente con inmunoterapia.

CheckMate-067 (Larkin/Wolchok, NEJM 2015; actualización a 6.5 años, NEJM 2022) es el ensayo definitivo de inmunoterapia para melanoma avanzado. La combinación de nivolumab más ipilimumab alcanzo una tasa de supervivencia global a 5 años del 52%, comparada con 44% para nivolumab solo y 26% para ipilimumab solo. La mediana de supervivencia global del brazo de combinación supero los 72 meses. Sin embargo, la combinación conlleva toxicidad sustancial con eventos adversos inmunorrelacionados grado 3-4 en aproximadamente 59% de los pacientes. Nivolumab en monoterapia mostro un perfil de toxicidad favorable con SG a 5 años del 44%, y una comparación estadística formal entre nivo+ipi y nivo solo no alcanzo significación para SG.

Para melanoma BRAF mutado, COMBI-v (Robert, NEJM 2015) establecio dabrafenib más trametinib como terapia dirigida estándar, demostrando supervivencia global superior versus vemurafenib en monoterapia (HR 0.69). KEYNOTE-006 (Robert,

NEJM 2015) estableció pembrolizumab como inmunoterapia alternativa de primera línea con SLP y SG superior comparada con ipilimumab solo. La elección entre terapia dirigida e inmunoterapia en pacientes BRAF mutados sigue siendo un área activa de investigación; la evidencia actual generalmente favorece inmunoterapia primero a menos que se necesite respuesta rápida.

Ensayo	régimen	SG 5a	Hallazgo Clave
CheckMate-067	Nivo+Ipi	52%	Mejor SG a largo plazo. Alta toxicidad (59% G3-4).
CheckMate-067	Nivo solo	44%	Menos tóxico; SG no estadísticamente diferente de combo.
COMBI-v	Dab+Tram	34%	Solo BRAF+. HR 0.69 vs vemurafenib.
KEYNOTE-006	Pembro	39%	Superior a ipi. Todos los subtipos BRAF.

⚠ ERROR FRECUENTE

Iniciar tratamiento en melanoma metastásico SIN test BRAF: esto es un error crítico que puede negar al paciente acceso a terapia dirigida altamente efectiva.

Usar ipilimumab en monoterapia como primera línea: obsoleto tras CheckMate-067 y KEYNOTE-006. Nivo+Ipi o anti-PD1 en monoterapia son el estándar.

Larkin J. NEJM 2015 | Wolchok JD. NEJM 2022 | Robert C. NEJM 2015 (COMBI-v) | Robert C. NEJM 2015 (KN-006) | NCCN Melanoma v2.2024

8.7. Cáncer de Piel No Melanoma: CBC, CECc, CCM

NCCN BCC/SCC v1.2024 | NCCN CCM v1.2024

El carcinoma basocélular (CBC) es la neoplasia maligna más común en humanos pero raramente metastatiza. La escisión quirúrgica con márgenes de 3-4 mm alcanza tasas de curación superiores al 95%. Para CBC de alto riesgo (subtipos agresivos, invasión perineural, tumores recurrentes, localizaciones anatómicas críticas), la cirugía micrográfica de Mohs proporciona las mayores tasas de curación con máxima conservación tisular. Para CBC localmente avanzado o metastásico no candidato a cirugía o radioterapia, el inhibidor de la vía Hedgehog vismodegib (ensayo ERIVANCE) proporciona tasas de respuesta objetiva de aproximadamente 30-43% en CBC

avanzado, aunque los efectos adversos (espasmos musculares, alopecia, disgeusia) limitan la tolerabilidad y llevan a discontinuación del tratamiento en una proporción significativa de pacientes.

El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC) es el segundo cáncer de piel más común. La mayoría se curan con escisión quirúrgica, pero un subgrupo con características de alto riesgo (diámetro > 2 cm, profundidad > 6 mm, invasión perineural, pobre diferenciación, inmunosupresión) conlleva riesgo significativo de recurrencia y metástasis. EMPOWER-CSCC-1 (Migden, NEJM 2018) estableció cemiplimab (anti-PD-1) como la primera terapia sistémica aprobada para CEC avanzado, demostrando una tasa de respuesta global del 47% en enfermedad localmente avanzada y 49% en enfermedad metastásica, con respuestas duraderas en la mayoría de respondedores.

El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un cáncer neuroendocrino cutáneo raro pero agresivo con una tasa de mortalidad superior a la del melanoma. Aproximadamente el 80% de los casos de CCM están asociados con el poliomavirus de células de Merkel (MCPyV). La BSGC está recomendada para todos los pacientes clínicamente ganglios negativos, ya que la tasa de positividad del ganglio centinela es aproximadamente del 30%. Para CCM metastásico, JAVELIN Merkel 200 (Kaufman, Lancet Oncol 2016) estableció avelumab (anti-PD-L1) como la primera terapia aprobada, con una tasa de respuesta global del 33% en pacientes previamente tratados, incluyendo respuestas completas. Pembrolizumab y nivolumab también muestran actividad en CCM.

cáncer	Ensayo Clave	Agente	TRG	Notas
CBC avanzado	ERIVANCE	Vismodegib	30- 43%	Inhibidor Hedgehog. Toxicidad limita uso.
CECc avanzado	EMPOWER- CSCC-1	Cemiplimab	47- 49%	Anti-PD-1. Primero aprobado para CECc.
CCM metastásico	JAVELIN Merkel 200	Avelumab	33%	Anti-PD- L1. Respuestas duraderas.

PERLA CLÍNICA

El CCM tiene mayor mortalidad estadio por estadio que el melanoma. La BSGC esta recomendada para todos los pacientes con CCM clínicamente ganglios negativos. Los tumores MCPyV-positivos tienen paradójicamente mejor pronóstico.

Para receptores de trasplante con CECc: mayores tasas de recurrencia y metástasis. Considerar reducción de dosis de inmunosupresion. El uso de cemiplimab requiere análisis cuidadoso riesgo-beneficio por potencial rechazo del injerto.

*Migden MR. NEJM 2018 | Kaufman HL. Lancet Oncol 2016 | Sekulic A. NEJM 2012 |
NCCN BCC/SCC v1.2024 | NCCN MCC v1.2024*

revisión Board: Perlas de Alto Rendimiento

💡 DATOS IMPRESCINDIBLES

AJCC 8a: tasa mitotica ELIMINADA de criterios T1b. T1b = Breslow ≥ 0.8 mm O ulceracion.

Márgenes ELA: in situ 0.5 cm, ≤ 1 mm 1 cm, 1-2 mm 1-2 cm, > 2 mm 2 cm.

MSLT-II: CLND de complemento SIN beneficio en supervivencia (HR 1.08). observación tras BSGC positiva.

Umbral BSGC: > 0.8 mm o melanomas finos ulcerados.

CheckMate-067: nivo+ipi SG 5a 52%. Mejores datos a largo plazo en melanoma metastásico.

COMBI-AD adyuvante: dab+tram HR 0.49 (solo BRAF+).
KEYNOTE-054: pembro HR 0.57 (cualquier BRAF).

Test BRAF OBLIGATORIO en TODO melanoma avanzado antes de decisiones de tratamiento.

Cemiplimab: primera terapia sistémica aprobada para CECc avanzado (EMPOWER-CSCC-1, TRG 47-49%).

Avelumab: primera terapia aprobada para CCM metastásico (JAVELIN Merkel 200).

ERRORES A EVITAR

Usar tasa mitotica para clasificar melanoma T1b (eliminada en AJCC 8a edicion).

Realizar CLND de complemento tras BSGC positiva (sin beneficio en supervivencia según MSLT-II).

Márgenes de escision mayores de 2 cm para melanoma de cualquier espesor (sin evidencia de beneficio).

No testar BRAF en melanoma metastasico antes de iniciar tratamiento.

Usar interferon-alfa como adyuvante cuando hay disponibles inhibidores de checkpoint o terapia dirigida.

módulo 9

cirugía oncológica

Hepatobiliar y MHCR

Sección IX — Hígado, Vía Biliar y Metástasis Colorrectales

9.1. Carcinoma Hepatocélular (CHC)

NCCN Hepatocellular v2.2024 | EASL-EORTC 2024 | BCLC 2022

El carcinoma hepatocélular (CHC) representa aproximadamente el 90% de los cánceres hepáticos primarios y surge casi exclusivamente en el contexto de hepatopatía crónica. El diagnóstico de CHC en pacientes cirróticos es único en oncología: un nódulo mayor de 1 cm en un hígado cirrótico que muestra realce arterial con lavado posterior en fases portal venosa o tardías en TC o RM con contraste es diagnóstico de CHC sin necesidad de biopsia. Esta vía de diagnóstico radiológico (LI-RADS 5) evita el riesgo de siembra tumoral y sangrado asociado a la biopsia percutánea en hígados cirróticos. Sin embargo, la biopsia sigue siendo obligatoria para pacientes no cirróticos y para lesiones indeterminadas que no cumplen los criterios de imagen clásicos.

El sistema de estadificación Barcelona Clinic Liver cancer (BCLC) es la clasificación más utilizada para el CHC porque integra carga tumoral, función hepática (Child-Pugh) y estado funcional en un único marco que se vincula directamente a recomendaciones terapéuticas. Las decisiones de tratamiento en CHC no pueden tomarse sin evaluar la reserva hepática: un paciente con un

tumor resecable pero cirrosis Child-Pugh C requiere trasplante, no resección.

9.1.1. Algoritmo NCCN/BCLC

💡 ALGORITMO NCCN CHC / ESTADIFICACIÓN BCLC

BCLC 0 (Very Early) → Unico <2 cm, Child-Pugh A, PS 0. resección o ablacion (RFA/MWA). >90% supervivencia a 5 años.

BCLC A (Early) → Unico o hasta 3 nódulos ≤3 cm, Child-Pugh A-B, PS 0. resección, trasplante (criterios de Milan) o ablacion.

BCLC B (Intermediate) → Multinodular, sin invasión vascular, Child-Pugh A-B, PS 0. Quimioembolizacion transarterial (TACE).

BCLC C (Advanced) → invasión vascular o extensión extrahepática, PS 1-2. Terapia sistémica: atezolizumab + bevacizumab (IMbrave150).

BCLC D (Terminal) → Child-Pugh C, PS 3-4. Solo mejor tratamiento de soporte.

9.1.2. Criterios de Milan y Trasplante

Los criterios de Milan definen la elegibilidad para trasplante en CHC: un tumor unico de hasta 5 cm de diametro, o hasta 3 tumores de no más de 3 cm cada uno, sin invasión macrovascular ni enfermedad extrahepática. Los pacientes que cumplen estos criterios logran una supervivencia postrasplante a 5 años superior al 70%, comparable a receptores trasplantados sin CHC. La terapia puente con TACE, ablacion o radioterapia estereotactica corporal (SBRT) se utiliza rutinariamente para prevenir la progresión mientras se espera la asignacion de órgano, y los protocolos de downstaging son cada vez más aceptados para pacientes que inicialmente exceden los criterios de Milan.

CONCEPTO CLAVE

Criterios de Milan: unico ≤ 5 cm O hasta 3 nódulos cada uno ≤ 3 cm, sin invasión macrovascular, sin enfermedad extrahepática.

diagnóstico radiológico en cirrosis: nódulo >1 cm + realce arterial + lavado = CHC. NO se necesita biopsia.

9.1.3. Terapia Sistémica: Ensayos Clave

El panorama terapéutico del CHC avanzado ha sido transformado por la inmunoterapia. IMbrave150 (Finn, NEJM 2020) establecio atezolizumab más bevacizumab como estándar de primera línea, demostrando supervivencia global

superior comparada con sorafenib (mediana 19.2 vs 13.4 meses, HR 0.58). Esta combinación requiere endoscopia digestiva alta antes de iniciarla para descartar varices de alto riesgo, ya que bevacizumab conlleva riesgo de sangrado. Antes de IMbrave150, sorafenib era el único agente sistémico con beneficio demostrado en supervivencia, establecido por el ensayo SHARP (Llovet, NEJM 2008), que mostró una mejoría modesta pero significativa en mediana de SG (10.7 vs 7.9 meses, HR 0.69).

EVIDENCIA DESTACADA

IMbrave150: atezo+bev vs sorafenib. SG HR 0.58. Nuevo estándar de primera línea para CHC avanzado.

SHARP: sorafenib vs placebo. SG 10.7 vs 7.9 meses (HR 0.69). Primer agente sistémico en CHC.

REFLECT: lenvatinib no inferior a sorafenib. SG 13.6 vs 12.3 meses.

RESORCE: regorafenib 2L tras sorafenib. SG 10.6 vs 7.8 meses (HR 0.63).

Finn RS. NEJM 2020 | Llovet JM. NEJM 2008 | Kudo M. Lancet 2018 | Bruix J. Lancet 2017 | NCCN Hepatocellular v2.2024

9.2. Tumores de Vía Biliar

NCCN Biliary Tract v2.2024 | ESMO BTC 2023

Los tumores de vía biliar (TVB) comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias originadas en el epitelio biliar:

colangiocarcinoma intrahepático (CCAi), colangiocarcinoma perihiliar (CCAp, tumor de Klatskin), colangiocarcinoma distal (CCAd), carcinoma de vesícula biliar (CVB) y carcinoma ampular. A pesar de compartir un origen biliar, estos tumores difieren sustancialmente en biología molecular, abordaje quirúrgico y pronóstico. El colangiocarcinoma intrahepático es la segunda neoplasia hepática primaria más frecuente tras el CHC y alberga alteraciones moleculares accionables en una proporción significativa de pacientes: las fusiones FGFR2 se encuentran en 10-15% y las mutaciones IDH1 en 10-20% de los casos de CCAi, haciendo esencial el perfilado molecular.

9.2.1. Colangiocarcinoma Perihiliar (Klatskin)

El colangiocarcinoma perihiliar se clasifica mediante el sistema de Bismuth-Corlette según la extensión de la afectación del conducto biliar: Tipo I afecta al conducto hepático común por debajo de la confluencia, Tipo II se extiende a la confluencia, Tipo IIIa afecta al conducto hepático derecho, Tipo IIIb al conducto hepático izquierdo, y Tipo IV afecta a ambos conductos hepáticos o es multifocal. La clasificación de Bismuth-Corlette determina la extensión de la resección hepática necesaria: el Tipo I puede ser susceptible de resección aislada del conducto biliar, mientras que los Tipos III-IV típicamente requieren hepatectomía mayor con lobectomía del caudado y resección del conducto biliar en bloque. La evaluación del futuro remanente hepático (FRH) con volumetría es obligatoria antes de una

resección mayor, y la embolización portal (EP) debe realizarse si el FRH es insuficiente.

9.2.2. Carcinoma de vesícula Biliar

El carcinoma de vesícula biliar se diagnostica frecuentemente de forma incidental tras colecistectomía por patología presuntamente benigna. El manejo del CVB incidental depende críticamente del estadio T. Los tumores T1a (invasión limitada a la lamina propia) se curan con colecistectomía simple aislada. A partir de T1b (invasión de la capa muscular), la re-resección es obligatoria y consiste en resección de los segmentos hepáticos IVb y V con linfadenectomía portal. El margen del conducto cístico debe evaluarse: si es positivo, se requiere escisión del conducto biliar común. La escisión del puerto de entrada se realizaba históricamente pero ya no se recomienda de rutina a menos que exista sospecha clínica de metástasis por implantación.

PERLA CLÍNICA

CVB incidental T1a: colecistectomía sola es curativa. T1b en adelante: re-resección obligatoria (segmentos IVb+V + linfadenectomía portal).

Klatskin Bismuth-Corlette IV: típicamente requiere hepatectomía extendida + caudado + vía biliar. Siempre evaluar FRH con volumetría.

9.2.3. Carcinoma Ampular

El carcinoma ampular se trata con pancreatoduodenectomía (procedimiento de Whipple) y conlleva un pronóstico sustancialmente mejor que el adenocarcinoma ductal de páncreas, con tasas de supervivencia a 5 años del 40-65% para enfermedad resecada. El ensayo ESPAC-3 evaluó quimioterapia adyuvante en cánceres periampulares y demostró una tendencia hacia mejoría en supervivencia con terapia adyuvante, apoyando su uso en pacientes aptos tras resección completa. El subtipo histológico (intestinal vs pancreatobiliar) tiene implicaciones pronósticas importantes, con el subtipo intestinal mostrando un resultado significativamente mejor.

Bismuth H. Ann Surg 1992 | Ito F. Ann Surg 2009 | Neoptolemos JP. Lancet 2012 (ESPAC-3) | NCCN Biliary Tract v2.2024

9.3. Terapia Sistémica para TVB

TOPAZ-1 | BILCAP | FOENIX-CCA2 | ClarIDHy

El panorama de terapia sistémica para tumores de vía biliar ha evolucionado significativamente en años recientes. TOPAZ-1 (Oh, NEJM Evid 2022) demostró que la adición de durvalumab a gemcitabina más cisplatino mejoró la supervivencia global en todos los subtipos de TVB (mediana 12.8 vs 11.5 meses, HR 0.80), estableciendo la inmunoterapia como nuevo estándar de primera línea. Este es el primer ensayo positivo de inmunoterapia en TVB. BILCAP (Primrose, Lancet Oncol 2019) demostró que la capecitabina adyuvante durante 8 ciclos tras resección curativa de TVB mejoró la mediana de supervivencia global de 36 a 53 meses en el análisis por protocolo, convirtiéndola en el régimen adyuvante estándar.

Para pacientes molecularmente seleccionados con colangiocarcinoma intrahepático, las terapias dirigidas ofrecen beneficio clínico significativo. FOENIX-CCA2 (Goyal, Lancet Oncol 2023) demostró que futibatinib, un inhibidor covalente de FGFR1-4, logró una tasa de respuesta objetiva del 42% en pacientes con fusiones o reordenamientos FGFR2 que habían progresado a quimioterapia previa, obteniendo aprobación regulatoria. ClarIDHy (Abou-Alfa, Lancet Oncol 2020) demostró que ivosidenib, un inhibidor de IDH1, mejoró la supervivencia libre de progresión en colangiocarcinoma con mutación IDH1 (mediana 2.7 vs 1.4 meses, HR 0.37), con beneficio en supervivencia global en análisis ajustado por crossover. Estos resultados subrayan la importancia crítica del perfilado molecular en todos los pacientes con CCAi.

EVIDENCIA DESTACADA

TOPAZ-1: durva+gem/cis vs gem/cis. SG HR 0.80. Primer ensayo positivo de IO en TODOS los subtipos de TVB.

BILCAP: capecitabina adyuvante x8 ciclos. SG 53 vs 36 meses (por protocolo). estándar tras resección Ro/R1.

FOENIX-CCA2: futibatinib en CCAi con fusion FGFR2. TRO 42%. Aprobado por FDA.

ClarIDHy: ivosidenib en CCA con mutación IDH1. SLP HR 0.37. Beneficio en SG en análisis ajustado.

CONCEPTO CLAVE

El perfilado molecular es OBLIGATORIO en todo CCAi: fusiones FGFR2 (10-15%) y mutaciones IDH1 (10-20%) tienen terapias dirigidas aprobadas.

Oh DY. NEJM Evid 2022 | Primrose JN. Lancet Oncol 2019 | Goyal L. Lancet Oncol 2023 | Abou-Alfa GK. Lancet Oncol 2020

9.4. Metástasis Hepáticas de Origen Colorrectal:

Manejo quirúrgico

NCCN Colon v3.2024 | ESMO CRLM Consensus 2023

La resección de metástasis hepáticas de origen colorrectal (MHCR) ofrece la única posibilidad de curación a largo plazo, con tasas de supervivencia a 5 años del 40-60% tras hepatectomía completa (R0). La definición de resecabilidad ha evolucionado desde criterios anatómicos (menos de 4 metástasis, sin enfermedad bilobar) a una definición funcional: un tumor es resecable si toda la enfermedad puede eliminarse con márgenes negativos preservando un futuro remanente hepático (FRH) adecuado con suficiente flujo vascular de entrada, salida y drenaje biliar. Este cambio de paradigma ha ampliado enormemente la proporción de pacientes elegibles para cirugía curativa.

Cuando el FRH es insuficiente, se emplean técnicas de modulación volumétrica. La embolización portal (EP) del lóbulo que porta el tumor induce hipertrofia compensatoria del lóbulo contralateral en 4-6 semanas, logrando típicamente un aumento del 30-40% del volumen del FRH. La estrategia de hepatectomía en dos tiempos (H2T) se utiliza para enfermedad bilobar: el primer tiempo limpia el FRH de metástasis (por resección o ablación), seguido de EP, y el segundo tiempo reseca el lóbulo que porta el tumor tras hipertrofia adecuada. ALPPS (Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy) es una alternativa más agresiva que logra un aumento del FRH del 40-80% en solo 7-14 días, pero conlleva mayor morbilidad y debe reservarse para pacientes cuidadosamente seleccionados en centros expertos. El abordaje liver-first invierte la secuencia

tradicional priorizando la resección hepática antes de la colonica en pacientes con MHCR sincrónicas, particularmente cuando la enfermedad hepática determina el pronóstico.

9.4.1. Algoritmo NCCN MHCR

ALGORITMO NCCN MANEJO MHCR

Resecable de Entrada → hepatectomía +/- FOLFOX perioperatorio. Objetivo resección Ro. Considerar ablacion para lesiones pequeñas profundas.

Borderline → EP (esperar 4-6 semanas) o H2T o ALPPS (aumento FRH 40-80% en 7-14 días). Reevaluar volumetria.

Inicialmente Irresecable → Quimioterapia de conversion (FOLFOXIRI+bev, FOLFOX+anti-EGFR si RAS-wt). Reevaluar cada 2 meses.

Nunca Resecable → Terapia sistémica paliativa. IHA (infusion arterial hepática) en centros seleccionados. Ablacion para oligometastásica.

⚠ ERROR FRECUENTE

Usar criterios anatomicos antiguos (solo número/tamaño) para declarar MHCR irresecables. La resecabilidad moderna es funcional: puedes lograr Ro con FRH adecuado?

No reevaluar resecabilidad tras quimioterapia de conversión. Hasta el 30% de pacientes inicialmente irresecables se vuelven resecables tras terapia sistémica efectiva.

Adam R. Ann Surg 2004 | Schnitzbauer AA. Ann Surg 2012 (ALPPS) | Mentha G. Ann Surg 2006 | NCCN Colon v3.2024

9.5. Quimioterapia Perioperatoria para MHCR

EORTC 40983 | EPOC | KEYNOTE-177

EORTC 40983 (Nordlinger, Lancet 2008) es el ensayo de referencia para la quimioterapia perioperatoria en MHCR resecables. Este estudio aleatorizó pacientes con hasta 4 metástasis hepáticas a FOLFOX perioperatorio (6 ciclos pre- y 6 poscirugía) frente a cirugía sola. El objetivo primario mostró una mejora significativa en supervivencia libre de progresión (HR 0.77), aunque la diferencia en supervivencia global no alcanzó significación estadística. A pesar de esto, el FOLFOX perioperatorio se adoptó ampliamente como práctica estándar para MHCR resecables, particularmente para pacientes con metástasis múltiples o bilaterales, CEA alto o presentación sincrónica.

El ensayo EPOC (Primrose, Lancet Oncol 2014) proporcionó un resultado negativo crucial: la adición de cetuximab a la quimioterapia perioperatoria en pacientes KRAS

wild-type con MHCR resecables no solo no fue útil sino perjudicial, con supervivencia libre de progresión significativamente peor (HR 1.48). Este ensayo demuestra que los agentes dirigidos beneficiosos en el contexto metastásico paliativo no se traducen necesariamente al contexto perioperatorio con intención curativa, y el cetuximab NO debe añadirse a la quimioterapia perioperatoria para MHCR resecables.

Para pacientes con MHCR inicialmente irresecables, la quimioterapia de conversión con FOLFOXIRI más bevacizumab logra tasas de respuesta objetiva superiores al 60% y tasas de resección secundaria del 25-30%. En el subgrupo de cáncer colorrectal MSI-H/dMMR, KEYNOTE-177 (Andre, NEJM 2020) estableció pembrolizumab como estándar de primera línea, con SLP superior (mediana 16.5 vs 8.2 meses, HR 0.60) y menos eventos adversos relacionados con el tratamiento comparado con quimioterapia. El estado MSI debe testarse en todos los pacientes con MHCR ya que cambia fundamentalmente el paradigma terapéutico.

EVIDENCIA DESTACADA

EORTC 40983: FOLFOX periop para MHCR resecables. SLP HR 0.77. estándar para pacientes de alto riesgo.

EPOC: cetuximab + QT periop en MHCR KRAS-wt. SLP HR 1.48 (PEOR). NO añadir cetuximab.

FOLFOXIRI+bev: conversión TRO >60%, resección secundaria 25-30%.

KEYNOTE-177: pembrolizumab 1L CRC MSI-H. SLP HR 0.60. Testar MSI en TODOS los pacientes con MHCR.

Nordlinger B. Lancet 2008 | Primrose JN. Lancet Oncol 2014 | Andre T. NEJM 2020 | Loupakis F. NEJM 2014

revisión Board: Perlas de Alto Rendimiento

💡 DATOS IMPRESCINDIBLES

CHC en cirrosis: >1 cm + realce arterial + lavado = diagnóstico. NO se necesita biopsia (LI-RADS 5).

Criterios de Milan: unico ≤ 5 cm O 3 nódulos ≤ 3 cm. Supervivencia postrasplante a 5a $>70\%$.

IMbrave150: atezo+bev es estándar 1L para CHC avanzado (SG HR 0.58).

TOPAZ-1: durva+gem/cis es estándar 1L para TODOS los subtipos de TVB (SG HR 0.80).

BILCAP: capecitabina adyuvante x8 ciclos tras TVB resecado. SG 53 vs 36 meses.

Perfilado molecular CCAi: fusiones FGFR2 (10-15%) y mutaciones IDH1 (10-20%) tienen terapias dirigidas aprobadas.

CVB incidental: T1a = colecistectomía sola. T1b+ = re-resección (segmentos IVb+V + LND).

Resecabilidad de MHCR es funcional, no anatomica. EP (4-6sem), H2T o ALPPS (7-14d) si FRH insuficiente.

EORTC 40983: FOLFOX perioperatorio para MHCR (SLP HR 0.77). EPOC: NO anadir cetuximab (HR 1.48).

KEYNOTE-177: pembrolizumab 1L para CRC MSI-H (SLP HR 0.60). Testar MSI en TODAS las MHCR.

⚠ ERRORES A EVITAR

Biopsia de un CHC clásico LI-RADS 5 en paciente cirrótico (riesgo de siembra y sangrado).

Resectar CHC en cirrosis Child-Pugh C (trasplante, no resección).

No realizar perfilado molecular en CCAi (perder terapia dirigida FGFR2/IDH1).

Declarar MHCR irresecables basándose solo en número/tamaño sin evaluación funcional.

Añadir cetuximab a quimioterapia perioperatoria para MHCR resecables (EPOC: HR 1.48).

No testar MSI en pacientes con MHCR (pierde elegibilidad para pembrolizumab, KEYNOTE-177).