

revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 34

NÚM. 3

Cáncer de pulmón en tratamiento activo e infección COVID-19 J. de Castro Carpeño, Ó. Higuera, D. Sánchez-Cabrero, D. Viñal, L. Gutiérrez, J. Villamayor, P. Cruz	111
Tumores digestivos en tratamiento activo en el contexto de la pandemia COVID-19 P. Reguera, F. Longo, A. Carrato	123
Manejo de los tumores ginecológicos durante la pandemia por COVID-19 A. Gallego, J. L. Ramón-Patiño, A. Redondo	135
Manejo de los pacientes con sarcoma durante la pandemia COVID-19 C. Valverde Morales	147
Tumores genitourinarios e infección por COVID-19 Á. Pinto Marín	153
Radioterapia en pacientes con COVID-19 G. Vázquez Masedo	157

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 34

No. 3

Lung cancer in active treatment and COVID-19 infection J. de Castro Carpeño, Ó. Higuera, D. Sánchez-Cabrero, D. Viñal, L. Gutiérrez, J. Villamayor, P. Cruz	111
Treatment of digestive tract cancers in a COVID-19 infection P. Reguera, F. Longo, A. Carrato	123
Management of gynaecological tumors during COVID-19 infection A. Gallego, J. L. Ramón-Patiño, A. Redondo	135
Management of sarcoma patients during the COVID-19 infection C. Valverde Morales	147
Genitourinary tumors and COVID-19 infection Á. Pinto Marín	153
Radiotherapy and COVID-19 infection G. Vázquez Masedo	157

Cáncer de pulmón en tratamiento activo e infección COVID-19

J. DE CASTRO CARPEÑO, Ó. HIGUERA, D. SÁNCHEZ-CABRERO, D. VIÑAL, L. GUTIÉRREZ,
J. VILLAMAYOR, P. CRUZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró formalmente que el brote de la enfermedad del virus corona-19 (COVID-19) era una pandemia. Los pacientes con cáncer son más susceptibles a la infección, por lo que representan un subgrupo con alto riesgo de desarrollar COVID-19 y sus complicaciones graves, pero los datos reales no están bien definidos. Los pacientes con cáncer de pulmón podrían tener un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad por COVID-19. Por ello, una de las principales preocupaciones es su tratamiento durante la pandemia. La cirugía, la radiación torácica y la quimioterapia pueden tener un impacto negativo en el resultado del paciente con cáncer de pulmón. Por lo tanto, debe evaluarse la relación riesgo/beneficio individual de la exposición del paciente y el riesgo de infección y el beneficio del tratamiento.

Hay factores a considerar, como la edad, el consumo de tabaco, las comorbilidades y las variables, como el alcance de la epidemia, el riesgo de infección individual, la capacidad de atención médica local, la estadificación del cáncer y las opciones de tratamiento. Se necesita una evaluación multidisciplinaria para ofrecer a cada paciente la mejor opción de tratamiento durante la pandemia de COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. COVID-19. SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se describió por primera vez en China un síndrome respiratorio agudo severo (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, SARS) atribuido a nuevo

ABSTRACT

On 11 March, the WHO formally declared the corona virus disease-19 (COVID-19) outbreak a pandemic. Patients with cancer are more susceptible to infection so they represent a subgroup at high risk of developing COVID-19 and its severe complications but real data are not well defined. Patients with lung cancer might be at increased risk of complications and mortality from COVID-19. Therefore, one of the main concerns is the lung cancer treatment during the pandemic. Surgery, thoracic radiation and chemotherapy might have a negative impact in lung cancer patient's outcome. So, the individual risk/benefit ratio of patient exposure and infection risk and treatment benefit has to be assessed.

There are factors such as age, tobacco consumption and comorbidities and variables to consider, including the extent of the epidemic, the individual infection risk, local health-care capacity, cancer staging and treatment options. A multidisciplinary assessment is needed to offer every patient the best treatment option during COVID-19 pandemic.

KEYWORDS: Lung cancer. COVID-19. SARS-CoV-2.

RNA beta coronavirus, designado como “coronavirus 2 (SARS-CoV-2 o 2019-nCoV). Aunque de características similares a otros coronavirus que habían causado otros episodios similares pero limitados de SARS (SARS-CoV y MERS-CoV), cuya letalidad era elevada

(10 % y 34 %, respectivamente), el actual SARS-CoV-2 tiene como gran problema su altísima transmisibilidad: mientras que el SARS-CoV apenas superó el total de 8000 contagiados y el MERS no alcanzó los 3000, la enfermedad por este nuevo coronavirus, denominada con el acrónimo de COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019), se extendió rápidamente alrededor del mundo, hasta ser catalogada como pandemia mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020.

Los pacientes que contraen la COVID-19 presentan manifestaciones clínicas que pueden oscilar desde estados asintomáticos, cuadros leves como escalofríos, fiebre, tos seca, diarrea u otros síntomas inespecíficos hasta neumonía que puede desencadenar un síndrome de *distress* respiratorio agudo (SDRA), en el 17-29 % de los pacientes (1). La mayoría de pacientes ingresados presenta neumonía bilateral como principal complicación, pero pronto se observó que los pacientes podían tener, además del SDRA, fenómenos de hiperinflamación sistémica, disfunción endotelial con sucesos tromboembólicos, afectación miocárdica y fracaso multiorgánico.

En general, la evolución de la COVID-19 es favorable en un 80 % de casos, mientras que en el resto se precisa hospitalización y en un 5-10 % pueden requerir ingreso en unidades de cuidados intensivos. Aunque los datos epidemiológicos actualmente son incompletos y están en continua evolución, la letalidad atribuida a esta enfermedad oscila del 1 al 5 % en la mayoría de países, aunque llega casi al 15 % en personas mayores de 80 años y al 50 % en los pacientes críticos.

COVID-19 Y CÁNCER DE PULMÓN: ¿EXISTE UN RIESGO MAYOR?

Los primeros datos de la COVID-19 apuntaron hacia una serie de factores de riesgo que podían asociarse a una peor evolución y a la aparición de complicaciones asociadas a la COVID-19, como edad avanzada o presencia de comorbilidades como diabetes, problemas cardiovasculares y obesidad (2).

El paciente con cáncer se clasifica como de mayor riesgo ante cualquier infección, al considerarse inmunodeprimido por múltiples circunstancias, como la propia enfermedad oncológica o los tratamientos antitumorales empleados. Algunos de ellos, como la quimioterapia o la radioterapia, producen claramente una inmunosupresión que hace más susceptible al paciente de contraer infecciones y de tener una respuesta inmunológica ineficiente que facilite el desarrollo de complicaciones (3). Además, a medida que ha ido conociéndose más de la COVID-19, se han observado una serie de alteraciones cutáneas, neurológicas o las relacionadas con la coagulación, así como la función de ciertos órganos vitales,

como el corazón, el cerebro o los riñones. Si se tiene en cuenta que los estados de hipercoagulabilidad son frecuentes en los pacientes de cáncer o que las disfunciones de órganos pueden estar presentes por la existencia de metástasis o las secuelas y toxicidades asociadas a los tratamientos oncológicos, lo lógico sería pensar que el enfermo de cáncer podría tener un mayor riesgo de contagio y de peor evolución en caso de contraer la COVID-19.

Si nos centramos en el paciente de cáncer de pulmón (CP), a todos los factores previamente descritos habría que sumar la alta incidencia de patología cardiorrespiratoria en muchos de los enfermos, la mediana de edad de presentación de esta neoplasia alrededor de los 70 años y las comorbilidades asociadas a la edad o al tabaquismo, con lo que estaríamos ante un paciente teóricamente muy vulnerable ante la COVID-19. Además, si tenemos en cuenta que la mayoría de la clínica respiratoria, como tos, disnea o hipoxemia, de las imágenes radiológicas o de algunas complicaciones como el tromboembolismo pulmonar pueden aparecer en la COVID-19 y también en el CP, otro problema añadido sería el diagnóstico diferencial entre estas dos enfermedades, que incluso podrían coexistir en algunos pacientes. Por tanto, el escenario del enfermo con un CP que pueda contraer la COVID-19 es tremendamente complejo y la combinación de estos dos procesos puede empeorar el pronóstico de este tipo de pacientes (4).

Al tratarse de una enfermedad muy desconocida todavía, hay muchos aspectos aún por definir, como la incidencia auténtica de la COVID-19 en pacientes con cáncer, y en especial en CP.

En el primer artículo presentado, Liang y cols. encontraron en 1590 casos de 575 hospitales de China solo 18 pacientes con cáncer (25 % con CP) (5). Se describió un riesgo potencialmente mayor de la COVID-19 en pacientes con cáncer, además de que podrían empeorar más rápidamente y sufrir mayores complicaciones, con una mortalidad del 5,6 %. Adicionalmente, los pacientes oncológicos presentaron con mayor frecuencia manifestaciones severas (39 %) que la población general (8 %), especialmente si habían recibido tratamiento antitumoral el mes previo. Como es evidente, se trataba de un análisis de solo 18 pacientes, con muchas limitaciones, como la heterogeneidad de los estadios del cáncer, pero, a pesar de ello, se concluyó que el uso de la quimioterapia podría aumentar los riesgos y las complicaciones. No obstante, la edad fue el único factor que se asoció al riesgo de complicaciones en pacientes con cáncer.

Otro estudio retrospectivo procedente de tres hospitales de Wuhan (6), con datos clínicos recogidos del 13 de enero al 26 de febrero, describió 28 pacientes oncológicos de los 1276 pacientes que sufrieron la COVID-19: 17 eran varones (60,7 %), la mediana de edad era de 65 años, el 70 % tenían enfermedad en estadio IV y el CP fue el tipo más frecuente (25 %). En 8 casos (28,6 %)

existía una sospecha de que el contagio había sido nosocomial. La clínica de los pacientes fue similar a la descrita en la población general, quizá con un mayor porcentaje de disnea (50 %), pero los datos analíticos evidenciaron parámetros relacionados con mal pronóstico, como linfopenia (82,1 %), elevación de la proteína C reactiva (82,1 %), hipoproteinemia (89,3 %) o anemia (75 %). Además, el 53,6 % de los pacientes desarrolló complicaciones graves, un 21,4 % ingresó en unidades de cuidados intensivos, un 35,7 %, problemas que pusieron en peligro sus vidas y el 28,6 % falleció, cifras superiores a las descritas en la población no oncológica. En caso de que el último tratamiento antitumoral hubiera sido administrado en los 14 días previos, se observó una elevación de las complicaciones asociadas a la COVID-19 (HR = 4,079, IC 95 %, 1,086-15,322, $p = 0,037$). De igual modo, la presencia de un patrón de consolidación pulmonar en la imagen de la tomografía computarizada (TAC) al momento del ingreso también se asoció con el desarrollo de efectos más severos por la COVID-19 (HR = 5,438, IC 95 %, 1,498-19,748, $p = 0,010$).

Un dato interesante de otra pequeña serie de 138 casos es el análisis que puede sustraerse de los pacientes con CP (7). Así, la disnea se observó de forma más precoz en los pacientes con tumores pulmonares que en los datos observados en otros estudios en la población general (1,0 [0,0-3,5] frente a 8,0 [5,0-13,0] días) y que en el resto de los pacientes oncológicos (1,0 [0,0-3,5] frente a 5,0 [4,0-7,0] días). De hecho, los enfermos con CP con peor función respiratoria basal tenían mayor probabilidad de desarrollo de anoxia y un empeoramiento más rápido de la COVID-19. Por ello, se recomendaba una especial atención en este tipo de enfermo.

También en marzo de 2020, Yu y cols. (8) estimaron el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 en 1524 pacientes con cáncer en tratamiento en un hospital terciario de Wuhan: el 0,79 % de las personas con cáncer se infectaron frente al 0,37 % del resto de la población. En los 228 enfermos que tenían CP, se observó que aquellos mayores de 60 años tenían una mayor incidencia de COVID-19 que los menores (4,3 % frente a 1,8 %).

La comparación entre 105 casos de pacientes con cáncer frente a 536 pacientes sin cáncer de 14 hospitales en la provincia de Hubei, en China, concluyó que los pacientes con cáncer tenían mayor probabilidad de ingresar en UCI, de sufrir manifestaciones severas y de fallecer que los no oncológicos (9). Entre los tipos de cáncer que se asociaron a mayor gravedad y letalidad estaban los hematológicos, los de pulmón y los que estaban en estadio metastásico.

En uno de los primeros estudios occidentales, se compararon 334 pacientes con cáncer con los 5688 casos COVID-19 recogidos por un sistema sanitario de Nueva York (10). En esta serie, los tumores más frecuentes fueron los de mama (17,07 %) y próstata (16,7 %).

En el estudio se vio un riesgo elevado de los pacientes con cáncer, ya que en la banda de edad de 60 a 80 años el riesgo de tener que ser intubados fue muy superior al de su población de control y, entre los menores de 50 años, tenían cinco veces más riesgo de muerte que los de su misma edad sin cáncer.

Otro estudio también procedente de Nueva York, realizado en 218 pacientes oncológicos (11), observó que los que tenían un tumor de órgano sólido tuvieron una mejor evolución que los hematológicos en relación con la mortalidad (25 % frente al 37 %), necesidad de ingreso en UCI (19 % frente a 26 %) y manifestaciones severas (10 % frente a 11 %). De hecho, solo se asociaban con una mayor mortalidad los carcinomas de páncreas (67 %⁹ y de pulmón (55 %).

En España, el Hospital Universitario La Paz, de Madrid, ha publicado la mayor serie registrada por un hospital en Europa hasta el momento, con 2226 casos de pacientes con COVID-19 (12). De ellos, había 252 con diagnóstico de cáncer de órgano sólido y 133 de cáncer hematológico. 75 pacientes (3,37 %) precisaron ingreso en UCI, de los que 9 tenían una neoplasia de órgano sólido y 6 fallecieron. La mortalidad general fue del 20,7 %, y los pacientes con antecedentes oncológicos suponían el 20,3 % de todos los fallecimientos. De hecho, el 36 % de pacientes con cáncer de órgano sólido y el 34,58 % de los de cáncer hematológico fallecieron, si bien no se analizó si los pacientes estaban en tratamiento oncológico activo o en estadio metastásico.

Actualmente están en marcha varios registros prospectivos de pacientes con cáncer de pulmón y COVID-19. El Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) está llevando a cabo el estudio GRAVID. A nivel internacional se ha iniciado un registro multinacional TERAVOLT (Thoracic Cancer International COVID-19 Collaboration) (13,14), con datos de pacientes con tumores torácicos procedentes de más de 20 países. Los primeros resultados de 200 pacientes de 8 países fueron presentados en abril en el último congreso virtual de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (AACR). El tumor más frecuente fue el CP no microcítico (75,5 %), la mayoría de enfermos estaba en estadio metastásico (73,5 %) y en tratamiento activo (73,9 %) y el 80 % eran o habían sido fumadores y presentaban alguna comorbilidad. Del total de pacientes, el 76 % había sido ingresado, el 8,8 % precisó UCI y el 34,6 % falleció. Este perfil apunta a un paciente con enfermedad avanzada y con comorbilidad importante como posible explicación de esta elevada mortalidad. En el congreso virtual de ASCO-20 se presentaron datos actualizados procedentes de 400 pacientes de 9 países, y se destacó que los factores de riesgo asociados con la mortalidad fueron la edad, el estado general y la presencia de comorbilidades, mientras que no se encontró relación ni con el género,

la masa corporal, el tabaquismo, el estadio o el tipo de cáncer (15).

Recientemente han sido publicados datos de 1035 pacientes con COVID-19 procedentes de Norteamérica, Canadá y España y el Consorcio de Cáncer (CCC19) recogidos entre el 17 de marzo y el 16 de abril (16). Entre los 758 tumores sólidos recogidos, el más frecuente fue el de mama (21 %), mientras que el de pulmón representó solo el 10 %. La mortalidad en los primeros 30 días fue del 13 %, superior a la de la población global, y los factores de riesgo identificados de mala evolución a la COVID-19 en los pacientes con cáncer fueron la edad, el género masculino, el tabaquismo, el número de comorbilidades ≥ 2 , mal estado general (ECOG 2) y la existencia de progresión tumoral. Sin embargo, no se asociaron con mortalidad ni la raza, la obesidad, el tipo de tumor o el tratamiento oncológico empleado o los antecedentes de cirugía reciente.

A pesar de las discrepancias entre unos y otros estudios, con muchos sesgos lógicos y la escasa evidencia acumulada entre la relación de la COVID-19 con el cáncer, todos los datos preliminares apuntan a que los pacientes con CP pueden tener un mayor riesgo de complicaciones si contraen la COVID-19. Para explicar las causas que originan este aumento de riesgo, pueden atribuirse a factores asociados, como edad avanzada al diagnóstico de la enfermedad tumoral, mayor porcentaje de casos en estadio metastásico, comorbilidades asociadas como patología cardiovascular, EPOC, diabetes o los antecedentes de tabaquismo. Además, posiblemente los criterios de inclusión en unidades de críticos se hacen complejos ante un paciente pluripatológico (17).

El papel del tabaquismo y de la EPOC como factor de riesgo de contraer COVID-19 y de presentar más complicaciones ha sido analizado en varias publicaciones, con resultados contradictorios (18,19). Un metaanálisis con datos de 15 estudios y 2473 pacientes con COVID-19 ha confirmado que los pacientes con EPOC tenían un mayor riesgo de enfermedad más grave (riesgo de gravedad = 63 %) en comparación con los pacientes sin EPOC (33,4 %) (RR calculado, 1,88 [IC 95 %, 1,4-2,4]) y también se asoció con una mayor mortalidad (60 %) (20). En relación a la historia de tabaquismo, el RR calculado mostró que los fumadores actuales tenían 1,45 veces más probabilidades (IC 95 %, 1,03-2,04) de tener complicaciones graves en comparación con los exfumadores y nunca fumadores, además de tener mortalidad más alta (38,5 %). Por tanto, la COVID-19 se asoció con un mayor riesgo de gravedad y mortalidad en la EPOC y en el tabaquismo activo. Por todo ello, estas dos comorbilidades, muchas veces presentes en la mayoría de pacientes con CP, deberían contribuir a un aumento de riesgo de la severidad de la COVID-19.

¿MAYOR SUSCEPTIBILIDAD BIOLÓGICA DE COVID-19 EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN?

Como se ha comentado previamente, los pacientes con CP parecen tener un riesgo mayor ante la COVID-19 no solo si se comparan con la población general, sino probablemente frente a otras neoplasias sólidas. La edad al diagnóstico, las frecuentes comorbilidades, especialmente cardiorrespiratorias, o la alta incidencia de enfermedad metastásica son factores que pueden tener un peso relevante para aumentar este riesgo. Sin embargo, surge la pregunta de si existe, además, una posible susceptibilidad biológica de este tipo de cáncer ante el SARS-CoV-2 que implicaría un mayor riesgo de contraer y sufrir una COVID-19 más agresiva.

La mayor diferencia del SARS-CoV-2 con los dos coronavirus anteriores que habían causado SARS radica en su alta transmisibilidad. Entre las hipótesis planteadas para explicar este fenómeno, se ha especulado con una mutación en la subunidad S2 de su proteína S (*spike*), fundamental para la entrada del virus en las células humanas mediante la unión de la proteína S del virus a la enzima ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) de la célula humana, presente esencialmente en el pulmón, pero también en los riñones, el intestino o el endotelio. Esta proteína S tiene dos subunidades: la S1, que se une a la ACE2, y la S2, que necesita ser procesada por proteasas de la célula que invade para que el virus pueda entrar en ella y, tras replicarse, salir al exterior celular. La S2 del SARS-CoV-2 es susceptible a la acción de las proteasas TMPRSS2 y a la cathepsina, como ocurría en el SARS-CoV, pero, además, este nuevo virus puede verse modificado por la furina, lo que facilita la entrada del virus en la célula.

Así, por ejemplo, la expresión de TMPRSS2 está regulada por un receptor androgénico en la próstata, por lo que la regulación de esta proteasa en el tejido pulmonar podría explicar la mayor mortalidad de la COVID-19 en varones.

Con respecto al CP, se ha descrito que los pacientes con adenocarcinoma de pulmón podrían tener un riesgo mayor de infección en relación con una expresión elevada de ACE2 y de la proteasa TMPRSS2, lo que no se vería en la histología escamosa (21). También se sugiere que la furina podría ser un factor de riesgo relevante, ya que puede sobreexpresarse de forma aberrante en varios tipos de cáncer, incluyendo el de pulmón (22).

Por otra parte, una de las razones para explicar esta susceptibilidad mayor de los pacientes con historia de tabaquismo activo podría basarse en la alta expresión de ACE2 descrita en algunos estudios en la población asiática fumadora. Sin embargo, esta característica no se observa en la población occidental (23). Por eso, estudios experimentales proponen como alternativa el papel de la nicotina, que podría ser clave, ya que promovería la absorción celular del virus a través de la señalización

del receptor nicotínico $\alpha 7$ -nAChR y así favorecer su entrada en las células pulmonares (24).

Además, hay que tener en cuenta que los diversos mecanismos de respuesta inmunológica que se desencadenan con la invasión del SARS-CoV-2 en las células del tracto respiratorio lo hacen sobre un tejido pulmonar y un microambiente ya alterado por la EPOC previa y por el propio CP (25). Esto ha podido observarse en estudios sobre tejido pulmonar de pacientes con CP sometidos a cirugía que habían sufrido también neumonía COVID-19 (26).

En algunos enfermos se ha observado cómo las complicaciones de la COVID-19 se producen por un mecanismo anómalo de respuesta inmunológica producido por la denominada “tormenta de citoquinas”. En este proceso se ha involucrado a la interleuquina 17 (IL-17), cuyos mecanismos de acción conectan también con una citoquina clave, la interleuquina 6. En modelos experimentales se ha demostrado cómo los pacientes con CP podrían tener niveles elevados de la IL-17, y este fenómeno podría ser responsable de un riesgo mayor de desarrollo de una COVID-19 grave (27).

Por lo tanto, si existe una mayor susceptibilidad clínica y biológica para el paciente con CP de contraer y sufrir una COVID-19 más grave, nuestro objetivo debe ser preservar al máximo el contagio durante su diagnóstico y tratamiento.

ACTITUD DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA ANTE UN PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN EN LA ERA DE LA COVID-19

Ante un paciente con alta sospecha de padecer un CP tenemos que valorar la relación entre el beneficio de llegar a un diagnóstico y las opciones de iniciar o mantener un tratamiento frente a los riesgos que puede suponer que el paciente contraiga una COVID-19.

Como punto de partida para hacer este análisis de toma de decisión habría que considerar dos aspectos: por una parte, la situación en la que se encuentre la expansión de la pandemia por el SARS-CoV-2 y, por otra, la situación individual del paciente y del CP que padece.

Es evidente que, en los momentos de máxima expansión del virus, se ha producido una serie de problemas, como el incremento de la probabilidad de riesgo de contagio si tiene que someterse al paciente a múltiples visitas o pruebas en el hospital y la ausencia de disponibilidad de ingresos en camas convencionales o de intensivos y de quirófanos en caso de precisarlos. Por ello, en esos momentos en los que el sistema de salud estaba en su máxima tensión por la sobrecarga asistencial de pacientes con COVID-19, el objetivo principal fue evitar el riesgo de contagio del paciente e individualizar al máximo las opciones de diagnóstico y tratamiento. Sirva de ejemplo una de las primeras publicaciones

sobre este tema, procedente de los oncólogos italianos que recomendaban poner por encima de todo el principio de *primum non nocere* (28).

Una vez la demanda asistencial y el nivel de contagio y mortalidad estuvieron más controlados, se planteó la posibilidad de analizar siempre de forma individual la situación clínica del paciente y el estadio del tumor. Está claro que las dificultades en ordenar los recursos (29) son todavía más complicadas en pacientes con cáncer en los que hay que tomar decisiones sobre las terapias oncológicas a aplicar (30). De esta forma, se han publicado en tiempo récord múltiples artículos, cartas y guías, más basados en la recomendación de expertos que en la propia evidencia científica, que, como es de suponer, todavía no ha podido establecerse. Algunas de estas guías se han desarrollado por organismos oficiales, como la OMS, los centros de control y prevención de enfermedades (CDC) norteamericanos y chinos o sociedades médicas quirúrgicas, neumológicas y oncológicas como ASCO (31), ESMO (32) o SEOM. Recientemente se ha publicado la guía de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) que, por estar especialmente dedicada a los tumores torácicos, ofrece las mejores recomendaciones tanto para el diagnóstico como para el tratamiento en sus distintas etapas (33).

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN DURANTE LA COVID-19

A diferencia de otras neoplasias, el diagnóstico del CP siempre supone un reto adicional por la dificultad de acceso a un tumor localizado en el tórax, cuya confirmación histológica implica técnicas invasivas, como las diferentes formas de broncoscopia, la punción guiada por control de TAC e incluso la cirugía. Por ello, en la era de la COVID-19 este riesgo aumenta de forma significativa. Dadas las múltiples visitas al hospital o la necesidad de estadificación mediastínica, la realización de broncoscopia, ecobroncoscopia o mediastinoscopia debería ser valorada en la situación de la pandemia por el riesgo de aerosolización y contagio durante estos procedimientos (34,35).

La Asociación Americana de Broncología y Pulmonología Intervencionista ha planteado algunas recomendaciones en estos tiempos de pandemia (36). En caso de que el paciente presente COVID-19, la broncoscopia debería diferirse hasta la resolución de la infección. En caso de situación vital, como hemoptisis masiva, estenosis importante de la vía aérea, tumoración rápidamente progresiva o infección secundaria, podría plantearse hacer la prueba tomando todas las medidas adecuadas de protección.

En la misma línea, la Sociedad de Radiología Intervencionista ha establecido tres categorías para la realización de la punción transtorácica (electiva, urgente

o de emergencia), recomendando su demora en caso de incidencia por COVID-19 muy elevada (37).

Además, la necesidad de quirófanos o de procedimientos anestésicos que habían sido priorizados para el tratamiento de los pacientes infectados dificultaba la realización de estas pruebas. Teniendo en cuenta la fiabilidad de los procedimientos de imagen, estos podían sustituir la estadificación en momentos de emergencia sanitaria como los vividos. Especialmente la PET-TAC sería el procedimiento de elección, si bien pudiera llevar más tiempo que una TAC convencional (38). En caso de realizar solo la TAC, ante una adenopatía superior a 1 cm en su eje menor podría considerarse altamente sospechosa de malignidad y, por tanto, considerarse para tratamiento con radiación. Sin embargo, el paciente debería ser informado de que la TAC no sería el mejor procedimiento diagnóstico. Si se ha realizado PET como método de estadificación en ausencia de confirmación histológica, las captaciones hipermetabólicas deberían considerarse como positivas y planificar el tratamiento en función de esa extensión.

TRATAMIENTO EN LOS ESTADIOS PRECOCES DEL CARCINOMA DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

El tratamiento de los estadios iniciales del cáncer de pulmón no microcítico suele realizarse mediante la cirugía y, en ciertas situaciones en las que esta no es posible, mediante la radioterapia ablativa (Fig. 1). En el periodo de máxima virulencia de la pandemia, la recomendación sería demorar la cirugía hasta que la situación fuera más favorable. Los CDC (39), el Colegio Americano de Ci-

rujanos (40) y numerosos organismos gubernamentales han recomendado suspender las cirugías durante la pandemia o buscar procedimientos alternativos. De hecho, la cirugía del CP se consideró como uno de los procedimientos médicos necesarios a definir (*Medically Necessary Time Sensitive*, MeNTS) (41). Se recomendaba una cirugía relativamente urgente para aquellos casos en los que podría comprometerse la supervivencia de no hacer la cirugía en los siguientes 3 meses. De este modo, en tumores sólidos o con un componente sólido mayor del 50 %, en nódulos mayores de 2 cm o cuando hay posible afectación ganglionar debería considerarse su cirugía inmediata. En caso de haber finalizado la neoadyuvancia, podría considerarse también la cirugía en un intervalo de 4 a 12 semanas como máximo. Por el contrario, en casos de nódulos inferiores a 2 cm, imágenes en vidrio deslustrado o histologías que son sugestivas de carcinomas indolentes en los que no parece comprometerse el pronóstico, podría considerarse su retraso (Fig. 2). Dados los riesgos y la necesidad de recursos en la época de la pandemia, cada centro debería valorar las opciones de la cirugía de forma personalizada. La Sociedad Americana de Oncología (ASCO) recomendaba individualizar los riesgos de la cirugía o de su demora (42), ya que una infección por COVID-19 de forma perioperatoria podría ser fatal, como así se han publicado complicaciones asociadas (43), mientras que la sociedad europea (ESMO) proponía priorizar en lo posible la intervención quirúrgica (44). Cuando se considere la cirugía, deberían emplearse las máximas medidas de seguridad. Para ello, se recomienda realizar el estudio de RT-PCR para excluir la presencia del SARS-CoV-2 y tener una TAC previa para identificar infiltrados potenciales de infec-

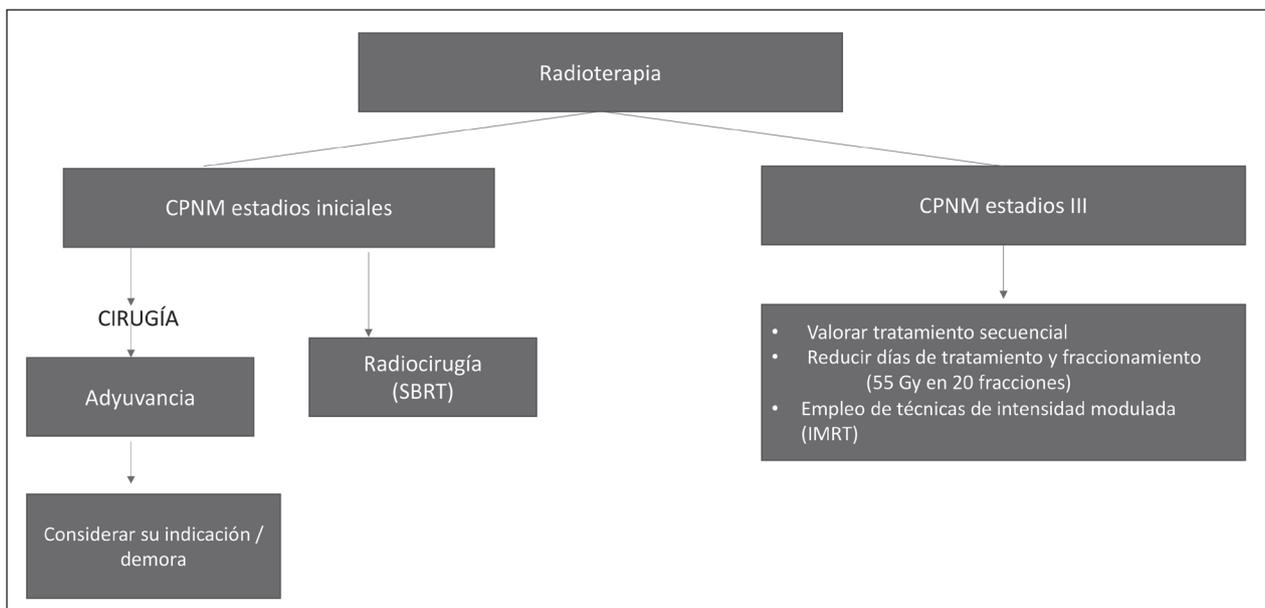


Fig. 1. Recomendaciones de radioterapia en el tratamiento del cáncer de pulmón ante la pandemia por la COVID-19.

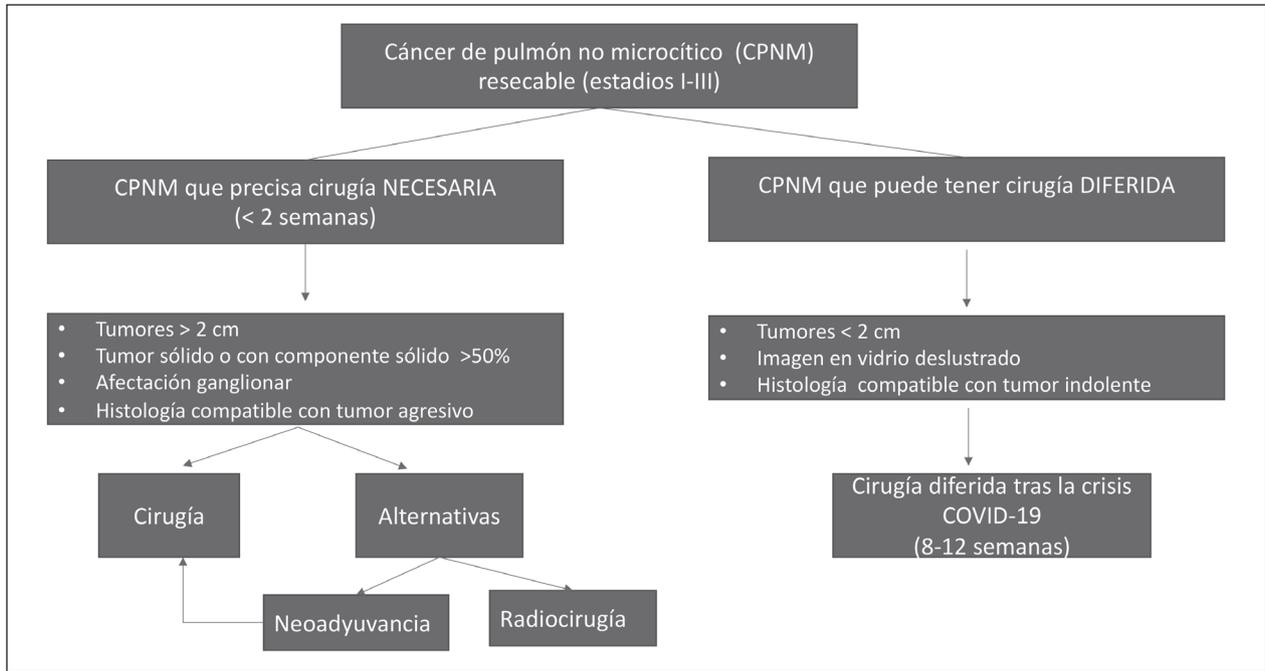


Fig. 2. Recomendaciones de cirugía del cáncer de pulmón ante la pandemia por la COVID-19.

ción por COVID. En casos en los que decida esperarse, pueden considerarse opciones alternativas, como el tratamiento neoadyuvante o la radiocirugía estereotáxica con fin curativo.

Otro de los focos de atención se ha centrado en la necesidad de tratamientos adyuvantes de quimioterapia y radioterapia tras la cirugía. La quimioterapia adyuvante ofrece un modesto beneficio, ya que puede incrementar la supervivencia entre un 5 y un 15 % de los casos, especialmente en los que tengan afectación ganglionar posquirúrgica o tumores de gran tamaño. Por ello, para estadios iniciales se ha desaconsejado su indicación y, solo tras individualizar en cada paciente los riesgos y beneficios potenciales, y de acuerdo siempre con el enfermo, se ha realizado este tratamiento, sobre todo durante la máxima presión de la COVID-19. Lo mismo ha ocurrido con la radioterapia adyuvante, indicada en casos de afectación ganglionar mediastínica o resecciones quirúrgicas incompletas. Solo en aquellos casos considerados de indicación extrema se ha procedido a su administración, y se ha valorado demorar el tratamiento en la medida de lo posible (Fig. 3).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO EN ESTADIO III

El CP en estadio localmente avanzado puede implicar un mal pronóstico si se demora su tratamiento, por lo que habrá que considerar hacer un diagnóstico y una estadificación lo más completos posible y valorar las

opciones terapéuticas adecuadas, a pesar del riesgo que puede implicar contraer la COVID-19. Hay que tener en cuenta que se trata de una situación en la que puede conseguirse la curación hasta en un tercio de los pacientes, por lo que será un estadio en el que se tengan que asumir los riesgos de contagio por COVID-19 por la imposibilidad de demorar el tratamiento oncológico.

En este estadio, una serie de pacientes podrá tener criterios de resecabilidad y la neoadyuvancia con quimioterapia seguida de cirugía será el tratamiento de elección. Como se ha explicado previamente, dado que la cirugía podría suponer el mayor riesgo, podría demorarse en lo posible y mantener al paciente con el tratamiento médico.

Para los casos irresecables, el tratamiento estándar es la combinación de quimiorradioterapia con radiación diaria con quimioterapia semanal o cada tres semanas seguida de durvalumab durante un año. Por desgracia, este tratamiento se hace difícil y altamente peligroso al aumentar mucho los riesgos de exposición, especialmente durante las seis semanas de radioterapia (45). El tratamiento secuencial podría ser una alternativa, pero supondría más tiempo de tratamiento, coordinación entre los oncólogos médicos y radioterápicos y, posiblemente, pudiera influir en la supervivencia de los pacientes, ya que la eficacia de la concurrencia podría ser superior a la administración secuencial en algunos casos (46). La decisión de empezar por uno u otro dependería de los síntomas del paciente. Por ejemplo, ante una obstrucción hiliar o una atelectasia la opción de la radioterapia podría ser indicación

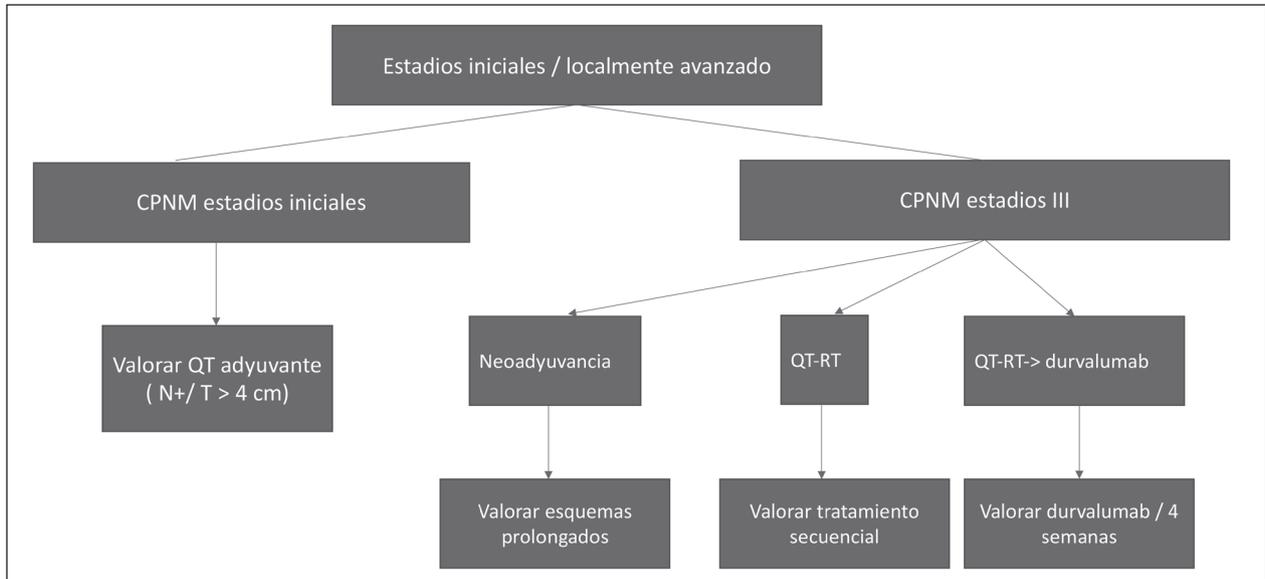


Fig. 3. Recomendaciones del tratamiento médico en el tratamiento del cáncer de pulmón ante la pandemia por la COVID-19.

de inicio (47), pero lo habitual sería iniciar con la quimioterapia.

Varias organizaciones, como la American Society of Radiation Oncology (ASTRO) y ASCO, han publicado recomendaciones para el tratamiento del cáncer en la época de la COVID-19 (48). Posteriormente, la European Society of Radiation Oncology, (ESTRO) junto con ASTRO, contemplaron varios escenarios centrados en el CP. Este consenso ESTRO-ASTRO se hizo a través de un método DELPHI con 32 expertos en oncología radioterápica (49-51).

Algunas medidas para optimizar la radioterapia torácica podrían ser la modificación de los fraccionamientos que acortaran los tratamientos, como, por ejemplo, 55 Gy en 20 fracciones con un perfil de toxicidad razonable (52) o el empleo de técnicas de intensidad modulada (IMRT) para minimizar el volumen de tejido pulmonar normal expuesto (Fig. 1). De igual modo, para la administración de radioterapia paliativa se optará por los esquemas de administración más cortos en una o dos sesiones (8-10 Gy o 17 Gy).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METASTÁSICO

En casos de pacientes con CP no microcítico avanzado, hay que considerar todos los múltiples factores previamente descritos a la hora de valorar los riesgos y beneficios de un tratamiento oncológico y el potencial contagio de la COVID-19 (Fig. 4). Los datos actualizados del estudio TERAVOLT presentados recientemente en el congreso virtual de ASCO 2020 indicaban que los tratamientos oncológicos que podían comportar

mayor riesgo eran la quimioterapia sola o asociada con inmunoterapia, pero la inmunoterapia aislada o los inhibidores tirosinaquinasa no parecían comprometer la evolución. Sí podían tener una influencia negativa para la evolución de la COVID-19 el uso de corticoides o anticoagulantes previos a la infección. Por lo tanto, en espera de nuevas actualizaciones y análisis, todo apunta a extremar la máxima precaución en el paciente con CP que recibe quimioterapia durante la pandemia de COVID-19 (53).

Para individualizar la indicación de tratamiento resulta útil considerar tres factores: estado del paciente, situación de la enfermedad y tipo de tratamiento a utilizar. Si se trata de un paciente con buen estado general que debe iniciar un tratamiento de primera línea, podría ponerse en marcha quimioterapia sola o combinada con inmunoterapia, inmunoterapia sola o inhibidores tirosinaquinasa. A pesar de los riesgos que puede conllevar la quimioterapia, puede ser un tipo de paciente que, en el hipotético caso de sufrir una COVID-19, es previsible que su evolución sea favorable, incluso con los resultados previos del estudio TERAVOLT. De hecho, en el estudio del Consorcio de Cáncer, este grupo con buen estado general no presenta una mortalidad elevada, si bien no está centrado en el paciente con CP. En el caso de presentar comorbilidades múltiples que pudieran incrementar el riesgo, entonces habría que buscar las opciones menos agresivas de tratamiento, los esquemas con visitas menos frecuentes al hospital, agentes orales y valorar si fuera posible la demora del inicio del tratamiento, pero esto solamente sería viable en casos con baja carga tumoral en los que se prevé una evolución lenta. También se ha postulado el uso preventivo de factores estimulantes de colonias en pacientes con quimio-

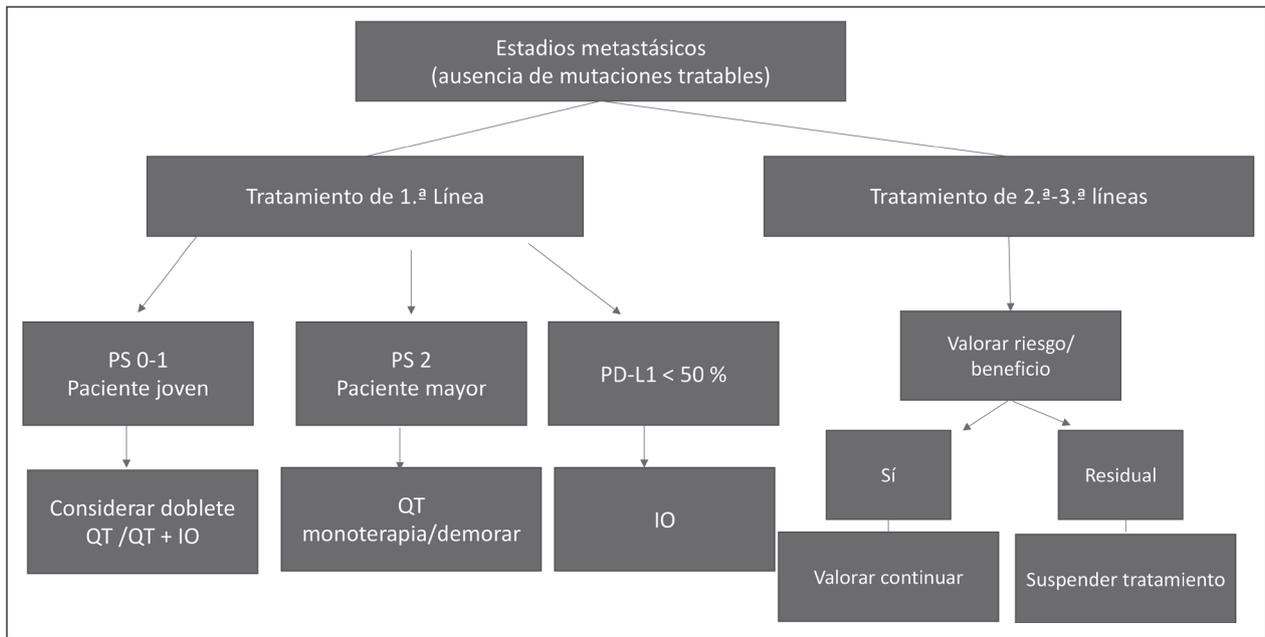


Fig. 4. Recomendaciones del tratamiento médico en el tratamiento del cáncer de pulmón ante la pandemia por la COVID-19.

terapias especialmente inmunosupresoras, aunque su auténtico papel o posibles riesgos no están demostrados en esta situación de la COVID-19.

Una situación diferente que hay que considerar serán las terapias de segunda o tercera línea. En este caso, los pacientes pueden tener un escaso beneficio al tratamiento oncológico y, sin embargo, la toxicidad puede ser importante (Fig. 4). Además, todos los estudios apuntan a una especial vulnerabilidad para la COVID-19 de aquellos casos con enfermedad tumoral en progresión, por lo que la especial recomendación en este contexto será reducir los riesgos de contagio, buscar esquemas poco inmunosupresores o de administración más prolongada o interrumpir definitivamente el tratamiento.

Por otra parte, ha suscitado cierta preocupación el posible efecto potenciador que podía ejercer la inmunoterapia en los mecanismos de respuesta inflamatoria que se producen de forma anómala en algunos pacientes con COVID-19 y que conducen a situaciones críticas (54,55). Como en el CP el uso de inmunoterapia y diversos inmunomoduladores (56) es cada vez más frecuente, se ha cuestionado su posible riesgo (57), pero varios estudios no han podido demostrar una peor evolución en los enfermos en tratamiento activo con estos agentes (58). De hecho, hay ensayos que estudian el beneficio potencial de los anticuerpos anti-PD-1 / anti-PD-L1 para el control de la COVID-19. Otro desafío que habrá que afrontar será establecer el diagnóstico diferencial entre la neumonía COVID-19 y una neumonitis inmunorrelacionada. Para ello, la clínica, el tiempo de tratamiento con inmunoterápicos y los patrones radiológicos pueden ser de ayuda, sin olvidar que los inhibidores tirosinaqui-

nasa y ciertos quimioterápicos pueden inducir también un patrón de neumonitis.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO

En el caso de presentar un CP microcítico o de células pequeñas, todas las guías recomiendan iniciar la quimioterapia indicada, dada la alta agresividad y velocidad de replicación tumoral de esta enfermedad. Si el tumor se encuentra en estadio limitado, habrá que valorar si se puede hacer una radioterapia torácica concurrente o demorar esta hasta el fin de la quimioterapia. De igual modo, se recomienda valorar si procede administrar radioterapia holocraneal profiláctica, como se hace habitualmente en casos de respuesta tras el tratamiento quimioterápico, o la radioterapia torácica de consolidación para casos diseminados con respuesta brillante a la quimioterapia.

CONTROL DEL PACIENTE CON CÁNCER DE PULMÓN EN TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DURANTE LA COVID-19: RECOMENDACIONES FINALES

Además de la evaluación individualizada que hay que hacer en cada caso, varias guías, como las previamente propuestas de las sociedades médicas o de práctica clínica (59), o de grupos de expertos, como las británicas del NICE, pueden servir de apoyo (60) para la toma de decisiones.

Si finalmente se decide iniciar un tratamiento oncológico, siempre habrá que interrogar al paciente so-

bre síntomas sugestivos de COVID-19 o contactos de riesgo en los últimos días y, en caso de duda, solicitar una RT-PCR. Como se ha indicado, dicha prueba será también imprescindible antes de una cirugía o al inicio de la radioterapia, no solo por el propio paciente, sino para evitar contagios nosocomiales. En aquellos casos sin clínica sugestiva de COVID-19, se recomienda el estudio serológico previo al inicio de tratamiento oncológico para descartar infección activa o en evolución. Durante el tratamiento oncológico, deberá hacerse un seguimiento exhaustivo de posibles síntomas asociados a una COVID-19 que, como se ha comentado, puede ser un proceso complicado en los pacientes con cáncer de pulmón (61). De igual modo, habrá que considerar en la pruebas de seguimiento del cáncer, como la TAC, la aparición de imágenes sugestivas de infección por COVID-19 (62).

La investigación clínica, muy importante para el acceso a fármacos innovadores en el tratamiento del CP, ha quedado frenada por la COVID-19 (63). Es fundamental poner en marcha de nuevos estos ensayos clínicos tan fundamentales para que los pacientes de CP tengan las máximas oportunidades y las mejores medidas de seguridad para afrontar su tratamiento con garantías.

Por último, hay que recordar que detrás de los pacientes con CP subyace un estigma que viene por su relación con el tabaco y cierto nihilismo terapéutico ante una enfermedad grave y muchas veces incurable. Estos problemas son muy importantes ante una situación de máxima tensión sanitaria como la sufrida durante la COVID-19, que puede discriminar negativamente a los pacientes contagiados y con CP ante la necesidad de esfuerzos terapéuticos, como cuidados intensivos o necesidad de ventilación mecánica. Además, puede haber un hecho adicional preocupante, como puede ser el retraso en los tratamientos y en los diagnósticos (64). Por todo ello, el papel del oncólogo en todo este proceso es crucial para individualizar la situación y pronóstico de cada paciente y las medidas a tomar ante una situación de máxima emergencia como la vivida durante la COVID-19.

CORRESPONDENCIA:

Javier de Castro Carpeño
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: javier.decastro@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*; 2020. [Epub ahead of print: 13 Mar 2020].
- Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *The Lancet Oncology*; 2009;10:589-97.
- Calabrò L, Peters S, Soria JC, et al. Challenges in lung cancer therapy during the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*;2020;pii:S2213-2600(20)30170-3. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30170-3
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-7.
- Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA* 2020;e201585.
- Yu J, Ouyang W, Chua MLK, et al. SARS-CoV-2 Transmission in Patients with Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020;e200980. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0980
- Dai M-Y, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multi-Center Study During the COVID-19 Outbreak. *SSRN Electronic Journal* 2020;1-10. DOI: 10.2139/ssrn.3558017
- Miyashita H, Mikami T, Chopra N, et al. Do Patients with Cancer Have a Poorer Prognosis of COVID-19? An Experience in New York City. *Ann Oncol* 2020;2019-20. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.006
- Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discovery* 2020. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516
- Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al. COVID@HULP working team. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.29.20080853
- European Society for Medical Oncology. First Results from the TERAVOLT Registry (2020, April 28). Available from: <https://www.esmo.org/oncology-news/first-results-from-the-teravolt-registry-mortality-among-thoracic-cancer-patients-with-covid-19-is-unexpectedly-high>
- Garassino MC. Session VCTPL09-COVID-19 and Cancer-TERAVOLT (Thoracic canCERs international coVid 19 cOLlaboraTion): First results of a global collaboration to address the impact of COVID-19 in patients with thoracic malignancies. *AACR Annual Meeting*; April 28, 2020.
- Horn L, Gray Whisenant JG, Torri V, et al. Thoracic canCERs international coVid 19 cOLlaboraTion. Impact of cancer therapy and COVID therapy on survival. *ASCO* 2020.
- Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;S0140-6736(20)31187-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
- Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Inter Med* 2020;75:107-8.
- Vardavas CI, Nikitara, K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases* 2020;18:1-4.
- Alqhtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2020;15(5):e0233147. DOI: 10.1371/journal.pone.0233147. eCollection 2020.

21. Kong Q, Xiang Z, Wu Y, et al. Analysis the Susceptibility of Lung Cancer Patients to SARS-CoV-2 Infection. *SSRN Electronic Journal* 2020;1-5. DOI: 10.2139/ssrn.3558022
22. Braun E, Sauter D. Furin-mediated protein processing in infectious diseases and cancer. *Clinical and Translational Immunology* 2020;8(8):1-19.
23. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):e20. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X
24. Russo P, Bonassi S, Giacconi R, et al. COVID-19 and Smoking. Is Nicotine the Hidden Link? *Eur Respir J* 2020;2001116 [Online ahead of print.] DOI: 10.1183/13993003.01116-2020
25. Addeo A, Obeid M, Friedlaender A. COVID-19 and lung cancer: risks, mechanisms and treatment interactions. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000892. DOI: 10.1136/jitc-2020-000892
26. Tian S, Hu W, Niu L, et al. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020;15:700-4.
27. Cafarotti S. Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 Infection and Patients with Lung Cancer: The Potential Role of Interleukin-17 Target Therapy [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *J Thorac Oncol* 2020;S1556-0864(20)30330-0. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.04.015
28. Banna G, Curioni-Fontecedro A, Friedlaender A, et al. How we treat patients with lung cancer during the SARS-CoV-2 pandemic: primum non nocere. *ESMO Open* 2020;5(2):e000765. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000765
29. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, et al. Fair allocation of scarce medical resources in the time of COVID-19 [published online March 23]. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMs2005114
30. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal [published online March 20]. *J Natl Compr Canc Netw* 2020. DOI: 10.6004/jnccn.2020.7560
31. ASCO Coronavirus Resources. ASCO. Published March 6, 2020 [Accessed April 8, 2020]. Available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>
32. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Lung cancer. Available from: www.esmo.org
33. Dingemans AC, Soo RA, Bs MB, et al. Treatment guidance for lung cancer patients during the COVID-19 pandemic. *J Thoracic Oncol* 2020. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.05.001
34. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection: *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020;1. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000681
35. CDC. Interim U.S. Guidance for Risk Assessment and Public Health Management of Healthcare Personnel with Potential Exposure in a Healthcare Setting to Patients with Coronavirus Disease (COVID- 19). Centers for Disease Control and Prevention [Published February 11, 2020]. [Accessed April 6, 2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assessment-hcp.html>
36. 2020 AABIP Statement on COVID-19 Infections; March 19th Updates [cited 2020 March 22]. Available from: <https://aabronchology.org/2020/03/12/2020-aabip-statement-on-bronchoscopy-covid-19-infection>
37. Radiology SoI. A COVID-19 Toolkit for Interventional Radiologists [cited 2020 March 22].
38. Silvestri GA, González AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(Suppl.5):e211S-e250S. DOI: 10.1378/chest.12-2355
39. CDC. Interim Guidance for Healthcare Facilities: Preparing for Community Transmission of COVID-19 in the United States. Centers for Disease Control and Prevention [Published February 11, 2020] [Accessed April 6, 2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-hcf.html>
40. COVID-19: Guidance for Triage of Non-Emergent Surgical Procedures. American College of Surgeons [Published April 6, 2020] [Accessed April 6, 2020]. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/triage>.
41. Prachand VN, Milner R, Angelos P, et al. Medically Necessary, Time-Sensitive Procedures: Scoring System to Ethically and Efficiently Manage Resource Scarcity and Provider Risk During the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *J Am Coll Surg* 2020;S1072-7515(20)30317-3. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.04.011
42. COVID-19 Patient Care Information. Available from: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>
43. Aminian A, Safari S, Razeghian-Jahromi A, et al. COVID-19 Outbreak and Surgical Practice: Unexpected Fatality in Perioperative Period. *Ann Surg*. March 2020. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003925
44. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Lung cancer. Available from: www.esmo.org
45. Nogueira LM, Sahar L, Efstathiou JA, et al. Association Between Declared Hurricane Disasters and Survival of Patients with Lung Cancer Undergoing Radiation Treatment. *JAMA* 2019;322(3):269-71. DOI: 10.1001/jama.2019.7657
46. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181-90.
47. Higginson DS, Chen RC, Morris DE, et al. Predicting the need for palliative thoracic radiation after first-line chemotherapy for advanced non small cell lung carcinoma. *Cancer* 2012;118(10):2744-51.
48. FAQs-COVID-19 Resources-American Society for Radiation Oncology (ASTRO)-American Society for Radiation Oncology (ASTRO). ASTRO [Published April 8 2020] [Accessed April 8, 2020]. Available from: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information/COVID-19-FAQs>.
49. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ESTRO-ASTRO consensus statement. *Radiotherapy and Oncology* 2020. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.04.001
50. Simcock R, Thomas TV, Estes C, et al. COVID-19: Global radiation oncology's targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiation Oncol* 2020;22:55-68. DOI: 10.1016/j.ctro.2020.03.009
51. Filippi AR, Russi E, Magrini SM, et al. COVID-19 outbreak in northern Italy: first practical indications for radiotherapy departments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.007
52. Roach MC, Bradley JD, Robinson CG. Optimizing radiation dose and fractionation for the definitive treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thoracic Disease* 2018;10(21):S2465-73.
53. Horn L, Gray Whisenant JG, et al. Thoracic cancer international coVid 19 cOLlaboraTion. Impact of cancer therapy and COVID therapy on survival. ASCO 2020.
54. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Epub ahead of print: 16 Mar 2020]. *Lancet* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
55. Ritchie AI, Singanayagam A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *Lancet* 2020;395(10230):1111. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30691-7
56. Davis AP, Boyer M, Lee JH, et al. COVID-19: the use of immunotherapy in metastatic lung cancer [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *Immunotherapy* 2020;10.2217/imt-2020-0096. DOI: 10.2217/imt-2020-0096
57. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol* 2020. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7

58. Luo J, Rizvi H, Egger JV, et al. Impact of PD-1 blockade on severity of COVID-19 in patients with lung cancers [published online ahead of print, 2020 May 12]. *Cancer Discov* 2020; CD-20-0596. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0596
59. Lambertini M, Toss A, Passaro A, et al. Cancer care during the spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy: young oncologists' perspective. *ESMO Open* 2020;5(2):pii:e000759. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000759
60. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments, 2020. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161>
61. Zhu J, Zhang Y, Gao XH, et al. Coronavirus Disease 2019 or Lung Cancer: A Differential Diagnostic Experience and Management Model from Wuhan [published online ahead of print, 2020 May 7]. *J Thorac Oncol* 2020;S1556-0864(20)30377-4. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.04.030
62. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020 (published online Feb 13). DOI: 10.1148/radiol.2020200370
63. Saini KS, de Las Heras B, de Castro J, et al. Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e432-5. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30123-X
64. Francesco C, Pettke A, Michele B, et al. Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect [Epub ahead of print: 19 Mar 2020]. *Ann Oncol* 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.286

Tumores digestivos en tratamiento activo en el contexto de la pandemia COVID-19

P. REGUERA, F. LONGO, A. CARRATO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. IRYCIS. CIBERONC. Madrid. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid

RESUMEN

La enfermedad COVID-19, por sus características epidemiológicas, es un reto para los sistemas sanitarios de todo el mundo. El impacto en los pacientes oncológicos es relevante y ha implicado una rápida adaptación del abordaje estándar que hasta ahora han recibido. Debemos incorporar en la toma de decisiones el mayor riesgo que supone en esta población la COVID-19 y considerar la limitación de recursos derivada de la presencia de pacientes con SARS-CoV-2 en el hospital, la posibilidad de contagio y la escasez de personal y de los medios habituales para realizar las intervenciones consideradas estándar.

Los tumores malignos de origen digestivo suponen una alta proporción total del cáncer y su abordaje estándar mejora claramente la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes. La coordinación multidisciplinar es fundamental en este tipo de tumores, cuyo manejo implica generalmente a varios especialistas. Es fundamental conseguir el equilibrio entre las medidas que se tomen para disminuir el riesgo de infección por COVID-19 en estos pacientes y la reducción al mínimo de su efecto en los resultados oncológicos a medio y largo plazo.

Abordamos las recomendaciones más detalladas de la literatura emitidas por las principales sociedades científicas respecto a las modificaciones en la prestación de asistencia médica estándar a los pacientes con cáncer de origen digestivo durante la pandemia de la COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Cáncer digestivo. COVID-19. Riesgo de infección. Modificaciones de tratamiento.

ABSTRACT

Due to its unique epidemiological features, COVID-19 represents a real challenge for the health systems in every country. The impact in oncological patients is not negligible and implies a quick adaptation of the standard approach of these patients. It is necessary to incorporate in the decision-making process the higher risk that COVID-19 infection implies in cancer patients; and second, the presence of COVID patients in the hospital, and the limited resources available to carry out standard diagnostic and therapeutic interventions.

Digestive origin malignant tumours represent a high proportion of all cancer cases and standard treatment significantly improves survival and quality of life in them. Optimal multidisciplinary approach is essential for the best outcome in these tumours. Thus, it is crucial to reach a balance between modifications directed to decrease COVID-19 risk infection and minimizing the effect of these measures in medium and long-term oncological outcomes.

In this review, we assess the most detailed recommendations found in the literature as well as those published by the main oncological societies directed to modifications of standard medical approach of digestive cancer during the COVID-19 pandemic.

KEYWORDS: Digestive tract cancer. COVID-19. Risk infection. Treatment's modifications.

INTRODUCCIÓN

Desde su detección inicial en diciembre de 2019 en Wuhan (China), la enfermedad COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), causada por el betacoronavirus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), se ha expandido a gran velocidad por el resto del mundo y ha afectado a la práctica totalidad de los países en pocos meses. A 1 de junio de 2020, hay 6,1 millones de casos confirmados a nivel mundial y 372 000 muertes (1).

La alta tasa de contagios, junto a la rapidez de la expansión y una proporción de pacientes con desarrollo de complicaciones graves o críticas en torno a un 20 % (2), ha puesto a prueba la capacidad de los servicios sanitarios de todo el mundo. La rápida evolución de la situación ha requerido la redistribución sobre la marcha de los recursos humanos y materiales en algunos centros dedicados en exclusiva a la atención de la epidemia por COVID-19.

IMPACTO DE LA COVID EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

En este contexto, el impacto de la pandemia en los pacientes con cáncer es doble. Por una parte, el efecto directo de la enfermedad en esta población, con una mayor proporción de complicaciones graves por COVID-19 respecto a la población general, debido a una edad media más avanzada, mayores comorbilidades e inmunosupresión. Así, aunque en estudios muy precoces, la mortalidad por COVID-19 en pacientes con cán-

cer puede llegar a ser del 7,6 % frente al 3,8 % general (3), y las probabilidades de complicaciones graves se han descrito hasta en el 75 % en pacientes con quimioterapia o cirugía durante el mes previo (frente al 43 % en los que no) (4) o con una tasa de aparición 4 veces mayor en los pacientes que han recibido tratamiento antitumoral en los 14 días previos (5). Conociendo el peor pronóstico de los pacientes con cáncer, uno de los puntos a tener en cuenta en la elaboración de las recomendaciones será evitar la infección por la COVID-19.

IMPACTO DE LA COVID EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DIGESTIVO

Dentro del conjunto de tumores malignos, los de origen digestivo suponen en torno a un cuarto de los nuevos casos de cáncer diagnosticados en España cada año y alrededor de un tercio de los fallecimientos (6) (Fig. 1). Con el objetivo de dimensionar el problema, la tabla I refleja una estimación, a través de la incidencia prevista de casos en 2020 (6), del número absoluto de pacientes de nuevo diagnóstico con cáncer digestivo cuyo manejo puede verse afectado en mayor o menor medida por la epidemia en España en caso de una duración de 2 a 3 meses (de 12017 a 18026 casos). Sin embargo, el problema cobraría mayor magnitud si incluyéramos también los casos prevalentes, que únicamente para el cáncer de colon y recto superarían los 100000 en el año 2018 (6). Estas cifras justifican realizar un gran esfuerzo conjunto para reducir el impacto de la COVID-19 en los pacientes con cáncer digestivo.

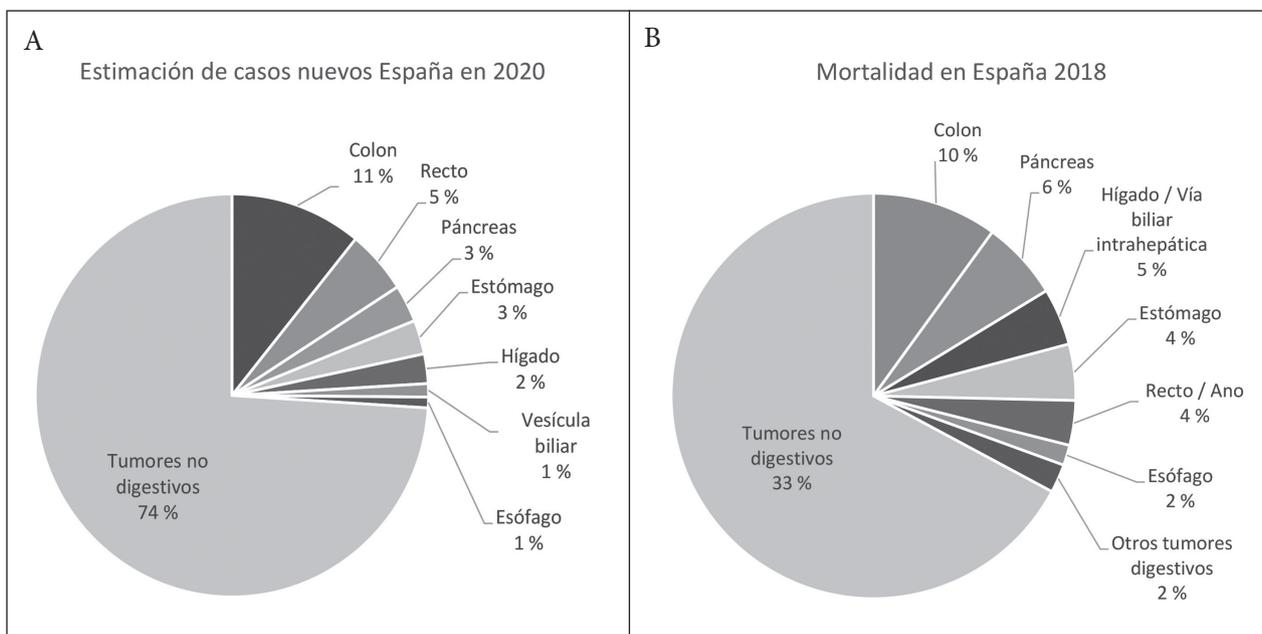


Fig. 1. A. Estimación de la incidencia por tipo de cáncer digestivo en España (2020) (6). B. Mortalidad por tipo de cáncer digestivo en España (2018) (6).

TABLA I
ESTIMACIÓN DE CASOS INCIDENTES AFECTADOS EN FUNCIÓN DE LA DURACIÓN DE LA PANDEMIA BASADOS EN LA PREVISIÓN DE SEOM PARA ESPAÑA EN 2020 (6)

<i>Tumor primario</i>	<i>2 meses</i>	<i>3 meses</i>
Colon	5011	7517
Recto	2361	3541
Páncreas	1390	2085
Estómago	1263	1894
Hígado	1099	1649
Vesícula biliar	496	744
Esófago	397	596
Total	12017	18026

ELABORACIÓN DE RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta lo expuesto, en esta situación parece complicado ceñirse a las guías y recomendaciones estándar y parece más prudente modificar el tratamiento para reducir el riesgo y/o adaptarse a los recursos disponibles, procurando no comprometer los resultados a largo plazo al evitar los riesgos actuales.

Desde que ha empezado a vislumbrarse el alcance de la COVID-19, han ido surgiendo iniciativas desde agrupaciones de expertos y de sociedades nacionales e internacionales establecidas para publicar recomendaciones de modificación del abordaje y tratamiento de pacientes con cáncer digestivo durante la pandemia. Al no existir precedentes de la situación, no ofrecen niveles de evidencia, sino que la mayoría de las sugerencias ofrecidas se basan en una reevaluación cuidadosa del equilibrio riesgo/beneficio de cada intervención, así como en la elaboración de niveles de prioridad para prestar la asistencia necesaria en función de los recursos disponibles.

Muchas de las recomendaciones tienen en común la diferenciación entre pacientes con alto riesgo de complicaciones por COVID-19 y los de bajo riesgo para poder hacer una valoración correcta del equilibrio riesgo/beneficio de cada intervención. En la tabla II se refleja la propuesta de un grupo de expertos norteamericanos coordinados por E. Lou (7).

Otro punto en común es establecer niveles de prioridad para primar la asistencia a unas determinadas situaciones sobre otras en caso de falta de recursos. En este sentido, la referencia que toman como base la mayoría de las guías es la escala establecida por *Cancer Care Ontario* (CCO) (8):

- Prioridad A: pacientes en situación crítica que precisan servicios o tratamiento (incluyendo tra-

tamientos de apoyo, atención psicosocial o manejo de toxicidades) incluso en la pandemia por su situación inestable, sufrimiento insoportable y/o amenaza inminente para la vida.

- Prioridad B: pacientes que requieren servicios o tratamiento en sus centros de asistencia, pero cuya situación no es crítica (sin sufrimiento insoportable, paciente estable y cuyo proceso no es inmediatamente amenazante para la vida). En caso de una pandemia en la que, por los recursos disponibles, solo se proporcione asistencia a pacientes con prioridad A, el tratamiento de los pacientes con prioridad B puede ser aplazado lo menos posible durante la pandemia (6-8 semanas).
- Prioridad C: pacientes en buenas condiciones generales cuyo proceso no se considere amenazante para la vida y cuya atención puede retrasarse sin un empeoramiento significativo previsto en los resultados. En caso de pandemia, los servicios a estos pacientes pueden suspenderse durante su duración.

A partir de las definiciones de CCO, por ejemplo, ESMO sistematiza sus recomendaciones integrando estos niveles con la escala ESMO de magnitud de beneficio clínico, estableciendo sus propios grupos de prioridad (alta, media y baja) para todas las intervenciones sobre pacientes oncológicos.

Con la intención de proporcionar en un único lugar las sugerencias de los grupos que han publicado las recomendaciones más elaboradas, en los siguientes apartados se irán comparando los diferentes puntos de vista encontrados para los principales tumores digestivos. Como ayuda para la toma de decisiones, se incorpora al principio de cada tipo de tumor la supervivencia a 5 años según la extensión al diagnóstico. Además, en la tabla III se recogen los consejos generales más frecuentemente citados en las guías revisadas.

CÁNCER DE COLON

La supervivencia a 5 años del cáncer colorrectal varía desde un 90 % en estadios localizados –un 72 % cuando hay extensión locorregional– a un 14 % en la enfermedad metastásica (9).

ENFERMEDAD LOCALIZADA

A pesar de que forma parte de los criterios de calidad en la atención prestada (10-13), el tiempo hasta la intervención en estadios localizados de cáncer de colon no se ha conseguido relacionar claramente con el pronóstico (13). Por tanto, las recomendaciones de todos los grupos sugieren retrasar el tratamiento quirúrgico programado.

TABLA II
PROPUESTA DE ESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES SEGÚN RIESGO DE INFECCIÓN POR LA COVID-19 (7)

<i>Grupo de riesgo</i>	<i>Parámetros de riesgo</i>	<i>Propuesta</i>
<i>Riesgo alto de infección por la COVID-19</i>	Definido por la edad y por comorbilidades que incluyen, pero no se limitan a: cardiovasculares, pulmonares, diabetes, tabaquismo e institucionalización	Comentar el riesgo/beneficio de la intervención por el mayor riesgo de infección. Inclinarse a favor de retrasar el tratamiento inmunosupresor hasta que el riesgo decaiga
<i>Riesgo comunitario de infección por la COVID-19</i>	Pacientes sin los factores de alto riesgo detallados previamente	Iniciar el tratamiento de manera individualizada tras discutirlo con el paciente. Inclinarse hacia continuar el tratamiento antineoplásico, pero con medidas para disminuir el riesgo

TABLA III
RECOMENDACIONES GENERALES MÁS FRECUENTES

<i>Situación</i>	<i>Recomendación</i>
<i>Quimioterapia de bajo riesgo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Consultas telefónicas siempre que sea posible • Desconexión de infusor en domicilio
<i>Quimioterapia de alto riesgo (tripletes)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar reducir a dobletes (ejem. FOLFOX o FOLFIRI en lugar de FOLFOXIRI o FOLFIRINOX) • Disminuir el umbral de toxicidad para reducciones de dosis
<i>Opciones orales</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Favorecer las opciones orales de quimioterapia, en particular sustituir siempre que se pueda 5-FU por capecitabina. Si fuera preciso continuar 5-FU, omitir bolo • Consultas telefónicas siempre que sea posible • En tratamientos de larga duración, valorar reducir la frecuencia de analíticas de control • Envío de medicación a domicilio
<i>Radioterapia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar esquemas de radioterapia más cortos o hipofraccionados con los oncólogos radioterápicos donde esté justificado científicamente y sea apropiado para el paciente
<i>Cirugía o técnicas locales</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Retrasar si no se espera un impacto en los resultados • Valorar terapias puente hasta que disminuya el riesgo
<i>Tratamiento paliativo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar tratamiento antineoplásico solo tras considerar cuidadosamente el estado general del paciente, comorbilidades, biología de la enfermedad y posible beneficio clínico • Discutir estos aspectos con el paciente para la toma de decisiones • Valorar las opciones de descansos de tratamiento, estrategias <i>stop and go</i>, de mantenimiento o cambio a tratamientos orales durante la pandemia • Valorar muy cuidadosamente el riesgo/beneficio y los objetivos del tratamiento en pacientes muy pretratados • Evitar pruebas de imagen rutinarias de reevaluación si estabilidad
<i>Factores estimulantes de colonias</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Favorecer el uso de factores estimulantes de colonias • Umbral > 10 % de neutropenia febril en lugar de 20 % • Precaución en infección COVID-19 por síndrome de fuga capilar sistémica y tormenta de citoquinas • Envío a domicilio (si no es posible, valorar reducciones de dosis en lugar de factores estimulantes para evitar visitas al centro)
<i>Analítica</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Extracción en domicilio o lo más cerca posible
<i>Cuidados de catéteres venosos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Educación del paciente para autocuidados • Espaciar el lavado del reservorio hasta 12 semanas • Intentar evitar su colocación con esquemas de tratamiento que no los requieran
<i>Programas de cribado</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Baja prioridad o suspender
<i>Seguimiento</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Postponer todas las visitas de seguimiento y/o favorecer que sean telefónicas

En cuanto a las opciones quirúrgicas en estadio clínico I, únicamente se mencionan en las recomendaciones ESMO, en las que se les asigna una prioridad quirúrgica media, al igual que para los estadios clínicos II y III, siempre y cuando no existan complicaciones concomitantes. Se reserva la prioridad quirúrgica alta para aquellos casos de complicaciones graves del tumor primario de reciente diagnóstico (obstrucción intestinal, peritonitis, perforación intestinal o hemorragia gastrointestinal masiva) o complicaciones tras procedimientos quirúrgicos, endoscópicos o de radiología intervencionista (perforación, peritonitis, fuga anastomótica, hemorragia, daño visceral y abscesos) (14).

El panel americano de expertos aconseja que en pacientes de alto riesgo de complicaciones por COVID-19 se valore el retraso de la cirugía 4-6 semanas según el equilibrio riesgo/beneficio. Especifica que para un tumor estadificado menor de T4 se realice la cirugía programada si es posible, pero si se alcanza el nivel T4 debería optarse bien por la intervención quirúrgica o por plantear un tratamiento neoadyuvante (preferentemente CAPOX) y retrasar la intervención tras la pandemia (7). La guía NCCN amplía esta última opción a todos los pacientes con estadio II o III (15). La United States Colorectal Cancer Alliance (USCCA) recomienda valorar el retraso de las intervenciones hasta 2-3 meses, siempre individualizando según los recursos disponibles en el centro y en el seno del comité multidisciplinar (16).

Tuech y cols. se muestran de acuerdo en la opción de retrasar cirugías en estadios muy iniciales (T1-2, NO), mientras que en lesiones localmente avanzadas recomiendan quimioterapia neoadyuvante en función de los factores de riesgo del paciente. También optan por realizar intervenciones derivativas con ostomías temporales en casos de obstrucción seguidas de tratamiento quimioterápico (17).

Para el tratamiento sistémico, ESMO reserva la alta prioridad para complicaciones graves que requieran hospitalización, y recomienda el ingreso directo en planta evitando el paso por consultas externas. Propone como prioridad media el tratamiento adyuvante para pacientes con estadio II de alto riesgo, si bien también recomienda el análisis del estatus de inestabilidad de microsatélites (MSI) como ayuda en las decisiones de tratamiento y el análisis del estatus del DPD para adaptar las dosis de capecitabina. En los casos con estadio III, recomienda priorizar la capecitabina en combinación con oxaliplatino en lugar de 5-FU, así como valorar 3 meses de duración del tratamiento frente a 6 en base a los resultados del proyecto IDEA (18,19). Las reevaluaciones radiológicas en este contexto quedan relegadas a una prioridad baja, en función del riesgo/beneficio de cada caso (14).

Las recomendaciones de SEOM/GEMCAD/TTD (en adelante SEOM) sugieren priorizar el tratamiento adyuvante de estadio III, valorando la comorbilidad, la edad y el estado funcional. Al igual que el resto de los grupos,

recomiendan esquemas basados en capecitabina, en monoterapia o con oxaliplatino. Añaden la posibilidad de pautar dos ciclos seguidos (si la toxicidad no es mayor de grado 1) para minimizar las visitas al hospital. Sugieren también priorizar la duración de 3 meses sobre 6 en estadios III en pacientes menores de 70 años tratados con doblete de fluoropirimidinas y oxaliplatino (20).

El grupo americano de Lou y cols. abre la posibilidad de evitar la quimioterapia adyuvante en pacientes con estadio II de alto riesgo o en estadio III si tienen factores de alto riesgo de complicación por COVID-19. También plantea reducir la duración del tratamiento a 3 meses y favorecer el tratamiento con capecitabina en lugar de 5-FU en pacientes tratados con monoterapia o suspender el bolo de 5-FU y leucovorin en pacientes tratados con esquema FOLFOX (7). NCCN, sin embargo, deja abierta la posibilidad de valorar tratamientos de 3 meses en pacientes de estadio III de alto riesgo reevaluando la ratio riesgo/beneficio en la situación de pandemia, y a diferencia del panel americano, en pacientes que no puedan recibir CAPOX y se administre FOLFOX, recomienda retirar el bolo de 5-FU y mantiene la administración de leucovorin (15).

La USCCA, a diferencia de los anteriores, sugiere (21) que podría considerarse iniciar monoterapia con capecitabina y añadir posteriormente el oxaliplatino en función del impacto de la pandemia. No recomienda, sin embargo, retrasar el inicio del tratamiento adyuvante por el menoscabo en la supervivencia (22). Por último, es el único grupo que sugiere incorporar el ctDNA o Immunoscore® (23) como ayuda para las decisiones sobre el tratamiento adyuvante. Sin embargo, dan menos importancia a las determinaciones de DPD (16).

ENFERMEDAD AVANZADA RESECABLE

Para pacientes con enfermedad metastásica resecable o potencialmente resecable, ESMO sitúa en el mismo nivel de prioridad medio que las intervenciones de tumores localizados la resección con intención curativa de las metástasis, bien sea como abordaje primario o tras tratamiento neoadyuvante. También propone la radioembolización como alternativa a pacientes con enfermedad oligometastásica y contraindicaciones para el tratamiento sistémico (14). Desde SEOM proponen sustituir la resección quirúrgica de enfermedad hepática tras neoadyuvancia por terapias ablativas si no hay disponibilidad de quirófanos (20). En sentido opuesto, las NCCN recomiendan el retraso de cualquier tipo de tratamiento local o locoregional hasta que disminuya el riesgo de infección por COVID-19 (15). El panel americano de expertos considera retrasar la cirugía hasta el fin de la pandemia, valorando el tratamiento sistémico en función de las características de la neoplasia, pero no menciona el resto de tratamientos locales (7). En la misma

línea, la USSCA recomienda tratamiento de mantenimiento con quimioterapia oral o incluso la espera sin tratamiento hasta que sea seguro proceder a la intervención, argumentando una baja probabilidad de que el retraso en la cirugía tenga un impacto significativo (16).

PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

En cuanto al tratamiento en enfermedad metastásica no resecable, ESMO establece una prioridad media para la primera línea en pacientes con ECOG 0-2 con los objetivos de mejorar los síntomas y reducir la carga tumoral para los que hayan sufrido una recaída temprana tras el tratamiento adyuvante. También contempla el tratamiento de segunda línea tras una supervivencia libre de progresión (SLP) corta en primera línea. Las recomendaciones incluyen la administración alternativa de cetuximab cada dos semanas (24) o valorar el uso de panitumumab, y propone como tratamiento de mantenimiento la capecitabina en lugar de 5-FU. Expone también distintas situaciones en las que retrasar el tratamiento: pacientes con ECOG 3 y comorbilidades importantes, así como cuando exista baja carga de enfermedad o que sea lentamente progresiva (14).

SEOM aboga por esquemas trisemanales con el objetivo de disminuir las visitas al centro y la necesidad de catéteres. Especifica, además, una duración de la primera línea de 3-4 meses y valorar posteriormente esquemas de mantenimiento o suspensión. A diferencia de las recomendaciones de ESMO, propone valorar segunda línea de tratamiento en pacientes con una SLP superior a 6 meses (20).

El panel americano y las NCCN recomiendan la monoterapia con capecitabina o bien esquema CAPOX con o sin tratamientos dirigidos. Junto con la USSCA, son los grupos que se muestran más a favor de evitar el triplete FOLFOXIRI, a diferencia de ESMO, que se inclina por la utilización de pegfilgrastim y FOLFOXIRI en pacientes de alto riesgo (7,14-16). Lou y cols. proponen también valorar descanso terapéutico en pacientes con enfermedad estable o mínima, y dan preferencia a esta opción sobre el tratamiento de mantenimiento a pesar del posible impacto en SLP (25,26), opción que también contemplan las NCCN hasta un periodo de 12 semanas. En caso de optar por el tratamiento de mantenimiento, el panel americano da la opción de hacerlo con capecitabina en monoterapia o junto con bevacizumab. Sin embargo, las NCCN se inclinan por el mantenimiento con capecitabina sin tratamiento biológico asociado (15). Por último, en la enfermedad refractaria a 5-FU recomiendan irinotecán con o sin biológicos como mejor opción que el régimen FOLFIRI (7).

La USSCA ofrece algunas sugerencias adicionales, como suspender el bolo de 5-FU y/o el leucovorin en los regímenes FOLFOX y FOLFIRI (27), cambiar 5-FU

por capecitabina, obviar ciclos puntuales o iniciar el tratamiento de mantenimiento lo antes posible (tras 2-3 meses de tratamiento de inducción) con capecitabina ± bevacizumab (16).

LÍNEAS AVANZADAS

En cuanto a la tercera línea de tratamiento con regorafenib o trifluridina-tipiracilo, ESMO recomienda el control de toxicidad a través de telemedicina (14). Desde el panel americano sugieren valorar de entrada los objetivos del tratamiento con el paciente y utilizar estas dos opciones con prudencia, dada su eficacia y toxicidades potenciales, así como la posibilidad de pausas de tratamiento en casos de enfermedad estable. Dan preferencia a la utilización de regorafenib sobre trifluridina-tipiracilo por el menor riesgo de leucopenia y neutropenia. Como dosificación alternativa para trifluridina-tipiracilo, sugieren administrar el tratamiento a semanas alternas para disminuir el riesgo de mielosupresión (7,28,29).

INMUNOTERAPIA Y NUEVOS TRATAMIENTOS DIRIGIDOS

En pacientes MSI-H, ESMO contempla el tratamiento con inmunoterapia en segunda línea (14), mientras que tanto el panel de Lou como las NCCN sugieren doblar el tiempo entre dosis (7,15); por ejemplo, nivolumab 480 mg cada 8 semanas o pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas (30), aunque consideran incluso factible pembrolizumab 200 mg cada 6 semanas. Las NCCN, además, sugieren valorar la inmunoterapia en primera línea en este grupo de pacientes en lugar de quimioterapia (15). Asimismo, desde ESMO recomiendan suspender temporalmente el tratamiento con inmunoterapia si su duración es superior a los 12 meses (14).

Únicamente las NCCN mencionan otros tratamientos dirigidos sin quimioterapia concurrente en pacientes con amplificación HER2, mutaciones BRAF V600 o tumores RAS/RAF *wild type*, favoreciendo su uso en casos refractarios a fluoropirimidinas en monoterapia. Asimismo, en pacientes con tumores BRAF mutados en tratamiento con inhibidores tirosina quinasa y anticuerpo anti-EGFR (31), también recomiendan la pauta bisemanal de este último (15).

ESMO desaconseja las biopsias de lesiones metastásicas para su análisis molecular y tratamiento en líneas avanzadas, relegando estas intervenciones a una baja prioridad para realizarlas tras el fin de la pandemia o, si es posible, utilizar biopsias líquidas para estas evaluaciones (14). De manera similar, las recomendaciones NCCN sugieren que se valore la realización de una biopsia solo cuando sea totalmente imprescindible para la toma de decisiones que no puedan posponerse al fin de la pandemia (15).

CÁNCER DE RECTO LOCALIZADO

Existe un consenso prácticamente unánime en cuanto al manejo general del cáncer de recto localizado en el contexto de la pandemia COVID-19. Por una parte, se prefiere la administración de ciclo corto de radioterapia (25 Gy en 5 fracciones) en lugar del tratamiento concomitante con fluoropirimidinas convencional de radioterapia en 28 fracciones, minimizando drásticamente las visitas al centro (7,14-16,20,32,33).

Por otra parte, también hay acuerdo general en retrasar la intervención o utilizar estrategias de *watch and wait*, al menos durante el periodo de pandemia, a pesar de la controversia con algunos resultados de este tipo de abordaje (7,14,16,34). La recomendación de retraso de la cirugía con el intervalo más largo la lleva a cabo el grupo de Bartlett, que sugiere hasta 16 semanas de observación (35).

Para ESMO, el tratamiento neoadyuvante o adyuvante para pacientes de estadios II y III supone una prioridad media; sin embargo, diferencia la prioridad quirúrgica de pacientes con estadios localizados y respuesta radiológica completa (prioridad quirúrgica baja) frente al resto de estadios II y III tras neoadyuvancia o al estadio I de reciente diagnóstico (prioridad quirúrgica media) (14).

SEOM plantea dos opciones en función del riesgo de recaída: en pacientes con riesgo intermedio recomienda ciclo corto de radioterapia y demorar la cirugía hasta las 12 semanas, y en pacientes de alto riesgo sin comorbilidad, continuar el ciclo corto de radioterapia con 4 ciclos de CAPOX (20,36). La estrategia de tratamiento sistémico de intervalo también la comparte el grupo de Tuech en pacientes que han completado el tratamiento inicial y se encuentran pendientes de intervención quirúrgica (17). Valoran el tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo sin tratamiento neoadyuvante previo y en pacientes menores de 70 años tras tratamiento con quimiorradioterapia (20).

El panel americano también fija el retraso de la intervención en 12 semanas en base al estudio GRECCAR 6 (37), pero si la demora es mayor, recomienda reestimar. Al igual que SEOM, para pacientes con riesgo intermedio recomienda minimizar el uso de quimioterapia. En casos de particular alto riesgo, sugieren quimioterapia neoadyuvante, con preferencia por CAPOX sobre FOLFOX, seguida de radioterapia estereotáctica (SBRT). En casos de tumores localmente avanzados T4 o N2 con respuesta importante a la quimiorradioterapia neoadyuvante, recomienda valorar una actitud de vigilancia estrecha (7).

CÁNCER GASTROESOFÁGICO

La supervivencia a 5 años del cáncer gástrico varía desde un 70 % en estadios localizados –un 32 % con exten-

sión locorregional– y un 6 % en enfermedad metastásica. En tumores de esófago, las tasas son del 47 %, 25 % y 5 %, respectivamente (9).

ESTADIOS LOCALIZADOS

Los niveles de prioridad establecidos por ESMO en los tumores de origen gástrico o esofágico difieren bastante de lo detallado en los de colon. Así, junto a los casos de pacientes inestables o con complicaciones graves propias de estas localizaciones (disfagia, pérdida de peso o sangrado), encontramos en el nivel más prioritario los procedimientos enfocados al tratamiento radical, aunque no se acompañen de datos de urgencia (38):

- Pruebas de imagen para la estadificación inicial (no así la laparoscopia de estadificación o la ecoendoscopia, que quedan relegadas a un nivel de prioridad intermedio).
- Tratamiento perioperatorio con quimioterapia o quimiorradioterapia (QTRT). En este punto, sí recomiendan una valoración de la quimioterapia posoperatoria especialmente individualizada en cada caso concreto, teniendo en cuenta la respuesta patológica observada en la pieza de resección y el riesgo del paciente. En caso de plantearse QTRT, recomiendan evitarla en poblaciones frágiles y, especialmente, en pacientes con comorbilidades cardiovasculares.
- Evaluación preoperatoria y abordaje quirúrgico de pacientes que han recibido el tratamiento preoperatorio.
- Resección endoscópica de pacientes con estadio clínico cT1N0, uno de los pocos procedimientos endoscópicos en tumores gastrointestinales no ligado a complicaciones urgentes que ESMO clasifica como alta prioridad.

Para tumores gástricos \geq cT2 y/o N+, SEOM propone priorizar el tratamiento perioperatorio, pero a diferencia de ESMO concede flexibilizar el régimen estándar aplicando ciclos adicionales hasta la mejoría de la pandemia en función de la disponibilidad quirúrgica. En tumores esofágicos se inclina por regímenes de carboplatino/paclitaxel concurrentes con radioterapia por su mejor perfil de tolerancia (20).

Al contrario que ESMO y en línea con las recomendaciones de SEOM, Tuech y cols. son más partidarios de retrasar la intervención quirúrgica y de decidir en el seno del comité multidisciplinar la programación de quimioterapia de mantenimiento hasta que pueda realizarse la cirugía. Se basa en la alta tasa de complicaciones posquirúrgicas importantes, partiendo del 10-15 % en gastrectomías totales hasta un 36-64 % en el esófago proximal, incluyendo una proporción importante de complicaciones respiratorias (18-30 %) (39,40). Como excepción, comenta la posibilidad de realizar gastrecto-

más parciales individualizadas por su menor riesgo de complicaciones. Para justificar el retraso en la cirugía, también argumenta la lentitud de crecimiento de estos tumores en sus estadios iniciales, mencionando un tiempo a la progresión medio de 34 meses desde un estadio localizado a localmente avanzado; sin embargo, no tiene en cuenta que el tiempo a la progresión en estadios más avanzados disminuye conforme aumenta la estadificación del tumor, promediando 1,8 meses entre los estadios III y IV en el mismo estudio (17,41).

ENFERMEDAD AVANZADA

Al igual que en la enfermedad localizada y a diferencia del cáncer de colon, ESMO concede en este contexto alta prioridad a la primera línea tratamiento activo intravenoso, bien sea con quimioterapia (preferentemente CAPOX y posteriormente capecitabina de mantenimiento) o inmunoterapia en pacientes MSI-H. En estos últimos vuelve a sugerir su administración cada 6 semanas en lugar de cada 3 (38).

SEOM incide en administrar esquemas trisemanales para minimizar las visitas al hospital de día, y no descarta la administración de segundas líneas, pero valorando cuidadosamente la comorbilidad y la tolerancia y beneficio obtenidos en primera línea (20).

El panel americano da recomendaciones similares a las ofrecidas en el cáncer de colon, especificando también la posibilidad de doblar el tiempo entre dosis en pacientes que estén recibiendo inmunoterapia y la suspensión temporal del tratamiento si su duración es superior a 12 meses (7).

CÁNCER DE PÁNCREAS

La supervivencia a 5 años del cáncer de páncreas varía desde una media del 34 % en estadios localizados –un 12 % en extensión locorregional– y un 3 % en enfermedad metastásica.

ESTADIOS LOCALIZADOS

ESMO realiza una clasificación de prioridades para el abordaje del cáncer de páncreas más cercana a la del cáncer gastroesofágico que a la del cáncer de colon o recto. La atención a pacientes con reciente diagnóstico en estadio localizado resecable comparte el máximo nivel de prioridad junto a los pacientes inestables o con síntomas. En cuanto a procedimientos intervencionistas quirúrgicos, radiológicos o endoscópicos, especifica priorizar no solo el abordaje de complicaciones, sino también (42):

- La intervención de tumores resecables bien sea de forma primaria o tras neoadyuvancia, incluyendo

lesiones quísticas resecables sospechosas de malignidad.

- La intervención de tumores *border line* en pacientes no adecuados para tratamiento neoadyuvante.
- La valoración histológica guiada a través de pruebas de imagen o por ecoendoscopia, en caso de que de ello deriven consecuencias terapéuticas prioritarias, como una resección curativa o el control de síntomas.

Coherentemente con lo anterior, el tratamiento neoadyuvante o adyuvante se considera también como altamente prioritario, aunque recomienda retrasar el tratamiento adyuvante hasta un máximo de 12 semanas y hasta una recuperación suficiente del paciente tras la intervención quirúrgica, si bien existen dudas y resultados contradictorios sobre el impacto en la supervivencia del retraso en el tratamiento quimioterápico adyuvante (42-45).

SEOM recoge también esta última recomendación, ampliando el periodo de recuperación hasta las 14 semanas. Propone, además, elegir entre los tres esquemas más habituales (mFOLFIRINOX con soporte de factores estimulantes, gemcitabina/capecitabina o gemcitabina en monoterapia) (46-48) en función del estado funcional, la edad y las comorbilidades (20).

Desde este grupo se da preferencia al tratamiento neoadyuvante por el aumento en la morbimortalidad por cirugía en la pandemia COVID-19. Como esquemas para tumores *border line* o enfermedad localmente avanzada propone mFOLFIRINOX con soporte de factores estimulantes o gemcitabina/nab-paclitaxel, en función del estado funcional y de las comorbilidades. Finalmente, como alternativa en función de la respuesta obtenida y de la lista de espera quirúrgica, sugiere valorar la QTRT tras el tratamiento quimioterápico de inducción (20).

Tuech y cols. vuelven a poner de relieve la importante morbimortalidad de la duodenopancreatectomía cefálica y de la pancreatectomía distal con esplenectomía, con estimaciones de hasta el 8,2 % y 3 % de mortalidad y un 30 % y 25 % de complicaciones graves, respectivamente (49,50). Señalan también la escasa probabilidad de un impacto significativo en la supervivencia relacionada con el retraso de la intervención (51,52). En base a estos datos, dan recomendaciones diferentes para pacientes en función de la localización de la lesión. Para lesiones corporocaudales sugieren valorar la intervención si la situación de la pandemia lo permite y el paciente es de bajo riesgo quirúrgico. Para lesiones cefálicas o pacientes que no cumplan lo previo, proponen valorar de manera individualizada la quimioterapia como tratamiento provisional (17).

ENFERMEDAD AVANZADA

ESMO considera de alta prioridad el tratamiento quimioterápico combinado de primera línea para pacientes

en buen estado, y aconseja tomar con especial precaución las decisiones en segunda línea y en el tratamiento con monoterapia en pacientes ancianos asintomáticos o paucisintomáticos por la ajustada ratio riesgo/beneficio de estos tratamientos. No especifica recomendaciones en cuanto al tipo de tratamiento combinado, pero sugiere de forma general el uso de factores estimulantes (42).

SEOM coincide con ESMO en valorar de forma muy cuidadosa el inicio de una segunda línea de tratamiento, priorizando las primeras líneas si la situación funcional y las comorbilidades del paciente lo permiten (20).

El grupo americano de expertos, por su parte, sí especifica la recomendación de evitar el régimen FOLFIRINOX en favor de dosis reducidas o de dobles (FOLFOX, FOLFIRI) por el alto riesgo de neutropenia, o incluso el cambio a gemcitabina/nab-paclitaxel en no refractarios. En cuanto a la programación de este último esquema, en contexto tanto paliativo como neoadyuvante, sugiere obviar el día 8 de tratamiento y mantener la administración de ambos fármacos los días 1 y 15 en base a dos estudios publicados en los últimos años, aunque con una metodología controvertida (7,53-55).

COLANGIOCARCINOMA

La supervivencia a 5 años del colangiocarcinoma varía desde una media del 58 % en estadios localizados hasta un 18 % en estadios avanzados (56).

Muy pocos grupos han elaborado recomendaciones para el tratamiento de tumores de origen biliar durante la pandemia COVID-19. SEOM ofrece algunas recomendaciones, como valorar muy cuidadosamente el tratamiento adyuvante por su beneficio controvertido (57). En enfermedad localmente avanzada sugiere realizar tratamiento neoadyuvante con platino/gemcitabina y apoyo con factores estimulantes en función del estado funcional y comorbilidades del paciente. En enfermedad avanzada acota el inicio de primera línea con platino/gemcitabina a pacientes sin comorbilidad y con ECOG 0-1, valorando también el uso de factores estimulantes (20).

Un grupo multinacional de especialistas en oncología radioterápica profundiza más en las recomendaciones, sugiriendo (58):

- Tratamiento neoadyuvante preferentemente con capecitabina (a diferencia de SEOM) en pacientes con colangiocarcinoma resecable, con el objetivo de retrasar la cirugía.
- Tratamiento adyuvante con capecitabina según esquema BILCAP (57). Si se demuestran márgenes positivos, recomiendan radioterapia adyuvante, aunque de forma diferida por la pandemia y la falta de evidencia de nivel 1 (59).
- Para pacientes inoperables con tumores localizados y sin afectación ganglionar, proponen SBRT con intención curativa tras tratamiento sistémico.

HEPATOCARCINOMA

La supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma varía desde más del 50 % a 5 años a escasos meses en pacientes con estadio BCLC-D (60).

La International Liver Cancer Association (ILCA) ha elaborado una serie de recomendaciones para adaptar el abordaje del hepatocarcinoma a las circunstancias de la pandemia COVID-19, que comentaremos con más extensión, al ser las más detalladas (61).

Para pacientes en los que está indicada la resección quirúrgica, sugiere seleccionar aquellos con un menor riesgo de descompensación y sin comorbilidades que incrementen el riesgo de complicaciones por COVID-19. Como tratamientos alternativos, sugiere ablación percutánea, TACE o tratamiento sistémico como terapia puente, SBRT o vigilancia activa, incluyendo pruebas de imagen. En pacientes candidatos a procedimientos ablativos, los tratamientos provisionales hasta el procedimiento son los mismos y las recomendaciones son similares: seleccionar cuidadosamente los pacientes con bajo riesgo de complicación por la localización tumoral, con las mayores posibilidades de éxito (menores a 3 cm) y con bajo riesgo de una infección grave COVID-19 (61).

En las situaciones en las que normalmente esté indicado trasplante hepático, recomienda suspender el trasplante de donante vivo para proteger tanto al donante como al paciente. También recomienda que se valore el retraso del trasplante en pacientes con respuesta completa al tratamiento provisional en los pacientes en lista de espera. Sugiere valorar con el paciente los riesgos de la demora en casos de tumor viable con disfunción hepática significativa. Las alternativas que propone como tratamiento puente son las mismas que previamente, con la salvedad de evitar la inmunoterapia por el riesgo de rechazo (61).

Si está indicada la quimio o radioembolización, especifica mejorar la selección de pacientes utilizando marcadores pronósticos como HAP (62) y valorar alternativas a la quimioembolización, como embolización transarterial (TAE), quimioembolización con microesferas (DEB-TACE) o radioembolización (TARE), para reducir el riesgo de inmunosupresión (61).

En cuanto al tratamiento sistémico, también recomienda una mayor selección de pacientes para iniciar tratamiento en aquellos con una mayor probabilidad de beneficio en función de su estado general, puntuación en la escala Child-Pugh y comorbilidades. En primera línea, recomienda sorafenib o lenvatinib para sustituir los pacientes que serían incluidos en ensayos clínicos en caso de permanecer cerrado el reclutamiento. En caso de poder optar a inmunoterapia, recomienda valorar bien el incremento del riesgo por la asistencia al centro para su administración (61).

ESMO, por su parte, comparte la actitud con la ILCA de priorizar el trasplante en pacientes con peor pronós-

tico a corto plazo o fallo hepático y la resección quirúrgica con intención curativa en pacientes con lesiones grandes o multifocales, pero resecables. Sin embargo, no menciona en estos casos la posibilidad de aplazar la intervención con tratamientos puente hasta la misma (63). Para lesiones pequeñas establece una prioridad intermedia en lugar de alta, a diferencia de Tuech, que propone realizar intervenciones en estos casos si el riesgo quirúrgico es bajo (17,63).

SEOM únicamente propone individualizar el tratamiento con inhibidores tirosina quinasa según el estado funcional y la comorbilidad (20).

CANAL ANAL

ESMO no establece recomendaciones específicas en carcinomas de canal anal. Por otra parte, tanto SEOM como Lou y cols. sugieren sustituir el 5-FU en el tratamiento concurrente con radioterapia por capecitabina (64) y el grupo americano recomienda, además, omitir la administración de mitomicina el día 29 de tratamiento (7,20).

Tchelebi y cols. sugieren no desviarse del tratamiento estándar al tratarse de un tratamiento con intención curativa. Añaden la opción de poder realizar radioterapia hipofraccionada (36-40 Gy en 20 fracciones) en pacientes que no son candidatos a recibir quimioterapia concomitante (58).

CORRESPONDENCIA:

Alfredo Carrato
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Ramón y Cajal
M-607, km 9,100
28034 Madrid
e-mail: acarrato@telefonica.net

BIBLIOGRAFÍA

- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 24 de febrero de 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335-7.
- Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020;2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.296. Online ahead of print.
- Cifras del cáncer en España. SEOM. Día Mundial del Cáncer 2020. [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>
- Lou E, Beg S, Bergsland E, et al. Modifying Practices in GI Oncology in the Face of COVID-19: Recommendations From Expert Oncologists on Minimizing Patient Risk. *JCO Oncol Pract*. 30 de abril de 2020;OP.20.00239. DOI: 10.1200/OP.20.00239
- Cancer Care Ontario [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/64736>
- Tipos de cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. 2011 [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos>
- Moran B, Cunningham C, Singh T, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017). *Surgical Management. Colorectal Dis* 2017;19(S1):18-36.
- Roder D, Karapetis CS, Olver I, et al. Time from diagnosis to treatment of colorectal cancer in a South Australian clinical registry cohort: how it varies and relates to survival. *BMJ Open* 2019;9(9):e031421.
- Kucejko RJ, Holleran TJ, Stein DE, et al. How Soon Should Patients With Colon Cancer Undergo Definitive Resection? *Dis Colon Rectum* 2020;63(2):172-82.
- Murchie P, Raja EA, Brewster DH, et al. Time from first presentation in primary care to treatment of symptomatic colorectal cancer: effect on disease stage and survival. *Br J Cancer* 2014;111(3):461-9.
- ESMO. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Colorectal cancer (CRC) [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer-crc-in-the-covid-19-era>
- About NCCN [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.nccn.org/covid-19/default.aspx>
- Marshall JL, Yarden RI, Weinberg BA. Colorectal cancer care in the age of coronavirus: strategies to reduce risk and maintain benefit. *Colorectal Cancer* 2020;9(1):CRC17.
- Tuech J-J, Gangloff A, Di Fiore F, et al. Strategy for the practice of digestive and oncological surgery during the Covid-19 epidemic. *J Visc Surg* 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2020.03.008
- Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(13):1177-88.
- Petrelli F, Labianca R, Zaniboni A, et al. Assessment of Duration and Effects of 3 vs 6 Months of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colorectal Cancer: A Subgroup Analysis of the TOSCA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(4):547.
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. Recomendaciones específicas de tratamiento sobre COVID-19 de los Grupos Cooperativos. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. 2019 [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/recomendaciones-especificas-de-tratamiento-sobre-covid-19-de-los-grupos-cooperativos>
- André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4176-87.
- Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305(22):2335-42.
- Galon J, Hermitte F, Mlecnik B, et al. Immunoscore clinical utility to identify good prognostic colon cancer stage II patients with high-risk clinico-pathological features for whom adjuvant treatment may be avoided. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.4):487-487.
- Fernández-Plana J, Pericay C, Quintero G, et al. Biweekly cetuximab in combination with FOLFOX-4 in the first-line treatment of wild-type KRAS metastatic colorectal cancer: final results of a

- phase II, open-label, clinical trial (OPTIMIX-ACROSS Study). *BMC Cancer* 2014;14:865.
25. Sonbol MB, Mountjoy LJ, Firwana B, et al. The Role of Maintenance Strategies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2019;6(3):e194489. On line ahead of print. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4489
 26. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5727-33.
 27. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25(30):4779-86.
 28. Yoshida Y, Aisu N, Mogi A, et al. Difference in Neutropenia due to Administration Schedule of TAS-102. *Case Rep Oncol* 2017;10(1):226-9.
 29. Yoshida Y, Sakamoto R, Kajitani R, et al. Biweekly Administration of TAS-102 for Neutropenia Prevention in Patients with Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 2018;38(7):4367-73.
 30. Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer* 2020;131:68-75.
 31. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(17):1632-43.
 32. Swedish Rectal Cancer Trial; Cedermark B, Dahlberg M, Glimelius B, et al. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336(14):980-7.
 33. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827-33.
 34. Smith JJ, Strombom P, Chow OS, et al. Assessment of a Watch-and-Wait Strategy for Rectal Cancer in Patients with a Complete Response After Neoadjuvant Therapy. *JAMA Oncol* 2019;5(4):e185896.
 35. Bartlett DL, Howe JR, Chang G, et al. Management of Cancer Surgery Cases During the COVID-19 Pandemic: Considerations. *Ann Surg Oncol* 2020;27(6):1717-20. DOI: 10.1245/s10434-020-08461-2
 36. Yoo RN, Kim HJ. Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: Role of systemic chemotherapy. *Ann Gastroenterol Surg* 2019;3(4):356-67.
 37. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016;34(31):3773-80.
 38. ESMO. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Gastro-oesophageal tumours [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-gastro-oesophageal-tumours-in-the-covid-19-era>
 39. Mariette C, Markar S, Dabakuyo-Yonli TS, et al. Health-related Quality of Life Following Hybrid Minimally Invasive Versus Open Esophagectomy for Patients With Esophageal Cancer, Analysis of a Multicenter, Open-label, Randomized Phase III Controlled Trial: The MIRO Trial. *Ann Surg* 2020;271(6):1023-9.
 40. Bartlett EK, Roses RE, Kelz RR, et al. Morbidity and mortality after total gastrectomy for gastric malignancy using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Surgery* 2014;156(2):298-304.
 41. Oh S-Y, Lee J-H, Lee H-J, et al. Natural History of Gastric Cancer: Observational Study of Gastric Cancer Patients Not Treated During Follow-Up. *Ann Surg Oncol* 2019;26(9):2905-11.
 42. ESMO. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Pancreatic cancer [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-pancreatic-cancer-in-the-covid-19-era>
 43. Petrelli F, Zaniboni A, Ghidini A, et al. Timing of Adjuvant Chemotherapy and Survival in Colorectal, Gastric, and Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2019;11(4):550. DOI: 10.3390/cancers11040550
 44. Ma SJ, Oladeru OT, Miccio JA, et al. Association of Timing of Adjuvant Therapy with Survival in Patients With Resected Stage I to II Pancreatic Cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2(8):e199126.
 45. White RJ, Hasan S, Monga D, et al. Time to Adjuvant Systemic Therapy Following Pancreatic Cancer Resection and Effect on Outcome. *Pancreas* 2019;48(8):1086-91.
 46. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(25):2395-406.
 47. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310(14):1473-81.
 48. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10073):1011-24.
 49. El Amrani M, Lenne X, Clement G, et al. Specificity of Procedure volume and its Association With Postoperative Mortality in Digestive Cancer Surgery: A Nationwide Study of 225,752 Patients. *Ann Surg* 2019;270(5):775-82.
 50. Schwarz L, Bruno M, Parker NH, et al. Active Surveillance for Adverse Events Within 90 Days: The Standard for Reporting Surgical Outcomes After Pancreatectomy. *Ann Surg Oncol* 2015;22(11):3522-9.
 51. Mirkin KA, Hollenbeak CS, Wong J. Time to Surgery: a Misguided Quality Metric in Early Stage Pancreatic Cancer. *J Gastrointest Surg* 2018;22(8):1365-75.
 52. Swords DS, Zhang C, Presson AP, et al. Association of time-to-surgery with outcomes in clinical stage I-II pancreatic adenocarcinoma treated with upfront surgery. *Surgery* 2018;163(4):753-60.
 53. Ahn DH, Krishna K, Blazer M, et al. A modified regimen of biweekly gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with metastatic pancreatic cancer is both tolerable and effective: a retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9(2):75-82.
 54. Von Hoff DD, Renschler MF. Letter to the Editor Re: Ahn DH, Krishna K, Blazer M, et al. "A modified regimen of biweekly gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with metastatic pancreatic cancer is both tolerable and effective: a retrospective analysis". *Ther Adv Med Oncol* 2017;9(6):441-3. DOI: 10.1177/1758834016676011
 55. Kokkali S, Tripodaki E-S, Drizou M, et al. Biweekly Gemcitabine/Nab-Paclitaxel as First-line Treatment for Advanced Pancreatic Cancer. *In Vivo* 2018;32(3):653-7.
 56. Spolverato G, Bagante F, Weiss M, et al. Comparative performances of the 7th and the 8th editions of the American Joint Committee on Cancer staging systems for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 2017;115(6):696-703.
 57. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(5):663-73.
 58. Tchelebi LT, Haustermans K, Scorsetti M, et al. Recommendations on the use of radiation therapy in managing patients with gastrointestinal malignancies in the era of COVID-19. *Radiother Oncol* 2020;148:194-200. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.04.010
 59. Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1934-40.
 60. Gómez-Rodríguez R, Romero-Gutiérrez M, Artaza-Varasa T, et al. Valor pronóstico del sistema de estadificación «Barce-

- Iona Clinic Liver Cancer» y la alfa-fetoproteína en el carcinoma hepatocelular. *Rev Esp Enfermedades Dig* 2012;104(6): 298-304.
61. COVID-19 & Liver Cancer. International Liver Cancer Association. 2020 [consultado 2 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://ilca-online.org/covid19andlivercancer/>
 62. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol* 2013;24(10):2565-70.
 63. ESMO. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Hepatocellular carcinoma (HCC) [consultado 20 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gastrointestinal-cancers-hepatocellular-carcinoma-hcc-in-the-covid-19-era>
 64. Thind G, Johal B, Follwell M, et al. Chemoradiation with capecitabine and mitomycin-C for stage I-III anal squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2014;9:124.

Manejo de los tumores ginecológicos durante la pandemia por COVID-19

A. GALLEGO, J. L. RAMÓN-PATIÑO, A. REDONDO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

Las pacientes con tumores ginecológicos tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones en caso de infección por COVID-19, especialmente aquellas que precisan tratamientos inmunosupresores, como la radioterapia o la quimioterapia, así como las que van ser intervenidas, tanto en el momento de la cirugía como en la recuperación posterior. Por este motivo, la elección del tratamiento, tanto local como sistémico, debe realizarse de manera especialmente cuidadosa, evaluando el equilibrio riesgo/beneficio en cada caso, sobre todo en pacientes ancianas o con otras comorbilidades de riesgo para COVID-19.

En este artículo se exponen una serie de recomendaciones sobre el diagnóstico y el tratamiento de las pacientes con tumores ginecológicos durante la pandemia de la COVID-19, que deberán ser individualizadas en base a la situación de cada hospital y revisadas periódicamente en función de su evolución.

PALABRAS CLAVE: Tumores ginecológicos. Tratamiento. Pandemia. COVID-19.

CÁNCER DE OVARIO

De acuerdo al último informe de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (5), el cáncer de ovario es el segundo tumor ginecológico más frecuente en España, después del cáncer de endometrio. Se estiman que el año 2020 serán diagnosticados 3645 nuevos casos, la mayoría de ellos en mujeres posmenopáusicas y con una edad media al diagnóstico de 63 años (6). A raíz

ABSTRACT

Patients with gynecological tumors have an increased risk of possible complications during COVID-19 pandemic time, particularly those who require immunosuppressive therapy, such as radiotherapy or chemotherapy, and those patients who have an operation. For this reason, the choice of treatment must be evaluated carefully, based on the risk / benefit balance, especially in elderly patients or those with other COVID-19 risk factors.

This article discusses the gynecological tumors management recommendations, which should be individualized, based on the situation in each hospital and reviewed periodically according to the development of the pandemic.

KEYWORDS: Gynaecological tumors. Treatment. Pandemic. COVID-19.

del estudio de Verity R y cols. sabemos que los pacientes con una edad superior a los 60 años, independientemente de otros factores de riesgo, tendrán una mayor probabilidad de fallecer en caso de infección por SARS-CoV-2 que las pacientes con una edad inferior a los 60, con una tasa de mortalidad del 4,5 % y del 1,5 %, respectivamente (7). Por otro lado, la obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²), factor de riesgo conocido para el cáncer de ovario (al menos en algunos subtipos

histológicos) (8), también es un factor de riesgo para padecer complicaciones por COVID-19 (9). En consecuencia, muchas de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario durante esta pandemia estarán incluidas dentro de la población con un mayor riesgo en caso de COVID-19. El riesgo de complicaciones sería aún mayor si, además de los factores de riesgo previamente mencionados, tuviesen una situación de fragilidad o una de las siguientes comorbilidades: enfermedad cardiovascular, diabetes *mellitus* (DM), insuficiencia renal o hepatopatía crónica (10).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La mayoría de las pacientes con cáncer de ovario en estadios iniciales se encuentran asintomáticas o con sintomatología anodina. Con cierta frecuencia, el diagnóstico se realiza tras un hallazgo casual en la exploración física o en la ecografía o, incluso, tras una salpingooforectomía profiláctica en las pacientes diagnosticadas de un síndrome hereditario asociado a un aumento del riesgo de cáncer de ovario. Durante los meses de mayor incidencia de la pandemia, el número de diagnósticos “casuales” se verá reducido y es probable que un porcentaje mayor de las pacientes sean diagnosticadas con una mayor sintomatología y en estadios más avanzados. Inevitablemente, muchas de nuestras pacientes están evitando y evitarán consultar en su hospital o centro de salud por síntomas leves. Además, la ecografía y la exploración física ginecológica no podrán realizarse con la misma facilidad. En los casos con limitación para realizar la ecografía, una prueba que podría ser de especial utilidad para caracterizar la benignidad o malignidad de una masa pélvica es la resonancia magnética (RM), que, además, podría ayudar a valorar de manera no invasiva la resecabilidad, evaluando la extensión de la enfermedad peritoneal, particularmente la diseminación mesentérica y serosa (11).

Es altamente recomendable que todo cáncer de ovario sea diagnosticado a través de una biopsia. En condiciones normales, en una mayoría de ocasiones la biopsia se realiza a través de una laparoscopia diagnóstica, que además sirve para evaluar la posibilidad de citorreducción. Sin embargo, durante la fase aguda de la pandemia, la carencia de camas hospitalarias ha podido ocasionar una limitación para la realización de laparoscopias, por lo que en tumores avanzados ha aumentado el porcentaje de biopsias realizadas mediante un truco percutáneo. Por otro lado, en caso de dificultad para realizar una biopsia, la presencia de una prueba de imagen y citología compatible, acompañada de una elevación del CA 125, puede ser suficiente para alcanzar un diagnóstico.

Cuando la situación de la pandemia ha impedido la realización de laparoscopias, el estudio de extensión y la potencial resecabilidad han tenido que ser evaluados exclusivamente por pruebas de imagen. La TAC tora-

co-abdomino-pélvica es la prueba más utilizada como estudio de extensión de la enfermedad a distancia. En los estadios avanzados (III y IV) también podría ser de utilidad la tomografía por emisión de positrones combinada con las imágenes de la TAC (PET-TC) para una mejor caracterización de la enfermedad extra-abdominal. Como ya se ha comentado, la RM abdominal también podría complementar la evaluación abdominal.

A lo expuesto anteriormente, en la fase aguda de la pandemia se une el reto logístico de intentar realizar todas las pruebas el mismo día con el objetivo de intentar minimizar las visitas al hospital. Adicionalmente, es importante seguir realizando el estudio mutacional, al menos de *BRCA1/2*, en todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario (o trompa de Falopio o peritoneal primario) de alto grado, a excepción de los tumores mucinosos. Debido a las repercusiones terapéuticas que tiene en la actualidad la presencia de mutaciones en los genes *BRCA* en el cáncer de ovario avanzado es importante que continúe realizándose su determinación en estas pacientes independientemente de la situación de la pandemia.

TRATAMIENTO

La cirugía y la quimioterapia son los pilares fundamentales del tratamiento del cáncer de ovario. La realización de una correcta cirugía juega un papel fundamental en el diagnóstico, estadificación, citorreducción y posibilidad de supervivencia a largo plazo. Varios estudios retrospectivos han demostrado que la especialización del cirujano influye de manera significativa en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario. Sin embargo, en la situación aguda de la pandemia, la derivación de pacientes a centros con ginecólogos oncológicos experimentados, más aún entre comunidades, ha quedado interrumpida. En muchos hospitales, principalmente en las zonas más afectadas de España, como ha sido la Comunidad de Madrid, durante varias semanas tuvieron que aplazarse todas las intervenciones quirúrgicas, a excepción de las urgentes. Sobre el tiempo que podría demorarse una cirugía oncológica sin efecto perjudicial para los pacientes, recientemente se ha publicado un artículo con un análisis retrospectivo de la base de datos de la Sociedad de Cirujanos Americanos. En la figura 1, adaptada del artículo de Turaga y cols., se muestra cuánto tiempo sería seguro posponer la cirugía del cáncer de ovario, endometrio, cérvix y vulva, teniendo en cuenta que se trata de estudio retrospectivo y que siempre se individualizará en función de la paciente (12). Aunque tendrán que realizarse análisis más exhaustivos, también sabemos que la mortalidad podría aumentar, hasta un 20 % en la serie de Lei S y cols. (13), en aquellos pacientes diagnosticados de COVID-19 en el posoperatorio.

Por otro lado, a la hora de elegir el tratamiento sistémico, ya sea en el contexto de adyuvancia, enfermedad diseminada o tratamiento de la recaída, además de las características del paciente y del tumor, deberán tenerse en cuenta otras prioridades con el objetivo de minimizar las visitas y el tiempo de estancia en el hospital, sobre todo en aquellos pacientes que acudan en transporte público o vivan lejos del hospital. Otro factor a tener en cuenta será la elección de esquemas menos tóxicos, principalmente desde el punto de vista hematológico, en aquellas pacientes que tengan un mayor riesgo de complicaciones en caso de COVID-19. En estas pacientes también se considerará el uso de soporte con G-CSF, incluso como profilaxis primaria, en aquellos tratamientos con riesgo de neutropenia, aunque no disponemos de evidencia que indique que esta práctica disminuya el riesgo de infección por SARS-CoV-2. Además, de acuerdo a lo recomendado por la SEOM, en pacientes asintomáticos, sin datos que sugieran COVID-19 reciente, se recomienda la realización de test de detección rápida de anticuerpos, IgG e IgM. En el caso de que la paciente tenga una IgM positiva, se considerará que tiene una infección activa por COVID-19, por lo que sería recomendable la administración de quimioterapia.

Asimismo, durante la fase de mayor incidencia de casos se ha limitado la inclusión de las pacientes en ensayos clínicos, algunos de ellos interrumpidos temporalmente por el propio promotor, ante la posibilidad de no poder realizar adecuadamente los procedimientos pertinentes o que no hubiera disponibilidad de camas hospitalarias en caso de presentar algún efecto adverso grave. Sin embargo, siempre debería valorarse la inclusión en ensayo clínico de aquellas pacientes en las que se considere que este representa su mejor alternativa terapéutica.

TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS INICIALES (I-II)

La cirugía en los estadios iniciales, además de ser un procedimiento terapéutico esencial, es necesaria para la confirmación del diagnóstico histológico y para realizar una correcta estadificación. En la situación de pandemia es todavía más importante que el procedimiento sea completo, realizado en la medida de lo posible por un cirujano experto, dado que una correcta estadificación influye en la supervivencia y evita la realización de segundas cirugías. Por otro lado, en los tumores IA/B detectados incidentalmente, especialmente los de bajo grado, podría retrasarse la cirugía hasta que hubiera disponibilidad de quirófano y camas en la UCI.

En cuanto a la quimioterapia adyuvante, las pacientes que no requieran previamente tratamiento complementario son las siguientes: lesiones STIC (acrónimo en inglés de lesión serosa intraepitelial tubárica), seroso de bajo grado IA, endometrioide IA G1/2 y mucinoso (patrón expansivo) IA G1/2. En la pandemia actual

se recomienda ser más restrictivos y considerar no administrar tratamiento en aquellas situaciones en las que el beneficio de la adyuvancia es dudoso, que según la guía ESMO-ESGO (14) serían las siguientes: seroso de bajo grado IB/IC, endometrioide IB/IC G1/2, mucinoso (patrón expansivo) IB/IC G1/2, células claras IA-IC1 y mucinoso (patrón infiltrativo) IA. Por el contrario, la quimioterapia adyuvante estaría indicada en pacientes con seroso o endometrioide de alto grado en cualquier estadio, mucinoso (patrón infiltrativo) IB/IC, células claras IC2/3 y estadios II de cualquier histología. El esquema de tratamiento habitual es carboplatino y paclitaxel. Tan solo en el seroso/endometrioide de alto grado parece claro un mayor beneficio de 6 ciclos frente a 3 (15).

TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS AVANZADOS (III-IV)

El principal objetivo de la cirugía del cáncer de ovario avanzado debe ser la citorreducción óptima. Se ha demostrado que la resección completa de todas las lesiones es el factor pronóstico independiente más importante, con un claro beneficio en supervivencia global. Previamente al inicio de la pandemia, siempre y cuando pudiese lograrse este objetivo, una mayoría de expertos recomendaba realizar la cirugía inicialmente frente a la quimioterapia neoadyuvante (14), aunque existen diversos ensayos aleatorizados que no han mostrado diferencias entre ambas alternativas (16,17).

Sin embargo, en la fase aguda de la pandemia, sin disponibilidad de quirófanos o camas UCI/REA en las zonas más afectadas de España, la quimioterapia neoadyuvante se ha considerado en muchos casos la opción preferente, y en algunos, la única alternativa posible (1-4). En esta situación, la recomendación es reevaluar y si es posible realizar la cirugía de intervalo después de 3 o 4 ciclos. Si no fuese posible en ese momento, se continuará el tratamiento, hasta un máximo de 6 ciclos, pero teniendo en consideración que después del cuarto ciclo podría tener un impacto negativo en la supervivencia (1).

Independientemente del momento de la cirugía, se recomienda que las pacientes con cáncer de ovario avanzado reciban un total de 6 ciclos de quimioterapia con carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel (175 mg/m²) cada 3 semanas. Como se ha comentado previamente, deberá considerarse apoyo con G-CSF, especialmente en pacientes con alto riesgo en caso de una COVID-19; es decir, con una edad superior a los 60-65 años o con las comorbilidades previamente expuestas. El momento óptimo para el inicio de la quimioterapia después de la cirugía no está bien definido, pero la SGO recomienda no retrasarlo más de 6 semanas, dado que podría empeorar el pronóstico, sobre todo en aquellas pacientes con una citorreducción óptima. En esta situación, no se recomienda la utilización de otros esquemas de quimioterapia alternativos (utilizados previamente de mane-

ra muy puntual), que aumenten el tiempo de estancia hospitalaria o el número de visitas al hospital, como el esquema con carboplatino/paclitaxel semanal o la quimioterapia intraperitoneal. Al igual que de manera previa a la pandemia, debido a las dudas sobre su efectividad, tampoco se recomienda el uso de la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.

En las pacientes con carcinoma seroso de bajo grado, actualmente existen dudas del beneficio que aporta una quimioterapia adyuvante, mientras que la hormonoterapia adyuvante ha mostrado un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) (18). Por este motivo, durante la situación de pandemia no se recomienda la administración de quimioterapia adyuvante (1,3).

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

En esta situación hay dos tipos de fármacos que han demostrado efectividad: los antiangiogénicos, como el bevacizumab, y los inhibidores de PARP (iPARP), como olaparib, niraparib y veliparib, que todavía no están aprobados en nuestro país.

El bevacizumab únicamente ha demostrado beneficio en supervivencia global (SG) en estadios III con enfermedad residual > 1 cm y en estadios IV (19). Por este motivo, la recomendación durante la pandemia es utilizarlo como tratamiento de mantenimiento únicamente en estas situaciones y siempre que sean pacientes sin factores de riesgo en caso de COVID-19 y sin mutación en BRCA. En las pacientes con mutación en BRCA 1/2 con un cáncer de ovario seroso o endometrioides alto grado en estadios III-IV, y en respuesta parcial o completa a una primera línea de tratamiento con platino, se solicitará por uso compasivo olaparib o niraparib, a raíz de los resultados de los ensayos clínicos de fase III Solo-1 y Prima, respectivamente. Ambos son fármacos orales, con un perfil aceptable de efectos secundarios y un incremento muy significativo en SLP en estas pacientes (20, 21). Dado el importante beneficio de los iPARP en pacientes con mutación en BRCA, parece recomendable iniciar o mantener estos tratamientos incluso en pacientes con factores de riesgo en caso de COVID-19, intentando limitar las visitas de las pacientes al hospital, como veremos posteriormente. En estos momentos no se recomienda la utilización del tratamiento de mantenimiento combinado con olaparib y bevacizumab, según esquema del ensayo Paola-1 (22), en pacientes con mutación BRCA, porque implica un mayor número de visitas al hospital y no se ha demostrado que sea superior al iPARP en monoterapia. Por otro lado, dado que en nuestro país no existe un test disponible para evaluar el déficit de recombinación homóloga (HRD), y el beneficio de los iPARP en pacientes con HRD negativo (proficient) es más controvertido, durante la pandemia no se recomienda su utilización en la población sin mutación en BRCA.

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

El intervalo libre de platino (ILP), definido como el tiempo desde la administración del último ciclo de platino hasta la progresión tumoral, ha sido la principal variable para clasificar la recaída en el cáncer de ovario, aunque desde la quinta conferencia de consenso internacional de cáncer de ovario (OCCC) se recomienda sustituirlo por el acrónimo en inglés TFIp (intervalo libre de tratamiento con platino) (23). Según el consenso ESMO-ESGO, actualmente debería dividirse la recaída en función de si el platino es la mejor opción o no, incluyendo en el primer grupo todas aquellas situaciones en las que no haya una intolerancia al platino, una recaída durante un tratamiento con platino o una recaída precoz sintomática (14). Además, deberán tenerse en cuenta otros factores relacionados con el tumor, con el tratamiento previo y con el paciente, teniendo en cuenta de manera especial en el periodo de pandemia a la población anciana (o frágil) y/o con otros factores de riesgo para sufrir complicaciones por COVID-19.

Los criterios para iniciar tratamiento a la recaída continúan siendo los mismos: progresión radiológica o una elevación del Ca125 (de acuerdo a los criterios del Gynecological Cancer InterGroup), unidos a sintomatología compatible con progresión tumoral (24). Sin embargo, en esta situación se recomienda ser más exhaustivo a la hora de decidir iniciar una nueva línea de tratamiento, considerando que en pacientes asintomáticas y oligometastásicas una opción aceptable en los momentos álgidos de la pandemia puede ser la vigilancia activa. Del mismo modo que la primera línea de tratamiento, también deben priorizarse los esquemas que minimicen la estancia y el número de visitas al hospital. Todas estas decisiones se tomarán compartidas con la paciente, más aún en los casos en los que la pandemia nos obligue a inclinarnos hacia alguna dirección concreta. En la tabla I se resumen las opciones de tratamiento en la recaída, diferenciando las disponibles en situación normal de las recomendadas en una fase aguda de pandemia COVID-19.

CUANDO EL PLATINO ES LA MEJOR OPCIÓN

El beneficio de la citorreducción secundaria sigue siendo controvertido. A la espera de los resultados de SG del estudio DESKTOP III, y debido a la restricción quirúrgica y camas de UCI/REA, en la situación aguda de pandemia no debería considerarse (25).

En cuanto al tratamiento sistémico, la opción preferida será la combinación de carboplatino con doxorubicina liposomal (DLP), tanto por su posología (cada 4 semanas) como por su menor incidencia de toxicidad hematológica y neutropenia febril. En las pacientes con factores de riesgo en caso de COVID-19

TABLA I
TRATAMIENTO RECOMENDADO PARA LA RECIDIVA DEL CÁNCER DE OVARIO EN TIEMPOS DE LA COVID-19
Y EN COMPARACIÓN CON LA SITUACIÓN PREVIA

<i>Tratamiento preferido de la recidiva en cáncer de ovario epitelial</i>				
Opciones terapéuticas	<i>Cuando el platino es la mejor opción</i>		<i>Cuando el platino no es la mejor opción</i>	
	<i>Previo COVID-19</i>	<i>COVID-19</i>	<i>Previo COVID-19</i>	<i>COVID-19</i>
¿Cuándo tratar?	Progresión por imagen y/o síntomas +↑Ca125 (≥ 2 límite normal × 2)			
		Si asintomáticas y oligomtx: vigilancia		Si asintomáticas: vigilancia
Cirugía de rescate	AGO score pos. ¹ → Sí	AGO score pos. ¹ , no alto riesgo* → Sí	No	No
Esquema de quimioterapia	Carbo + DLP o paclitaxel o gemcitabina	1. Carbo + DLP 2. Si alto riesgo*: carbo o rucaparib (BRCAm, ≥ 2 ttos)	Paclitaxel semanal o DLP ± beva	1. DLP 2. Si alto riesgo* o politratadas: tamoxifeno o ciclofosf. oral o BSC
Tratamiento de mantenimiento	iPARP o Beva	iPARP	Beva	No, en casos seleccionados Beva
G-CSF	Profilaxis 2. ^a	1. Profilaxis secundaria 2. Si alto riesgo* valorar profilaxis primaria	Profilaxis secundaria	1. Profilaxis secundaria 2. Si alto riesgo* valorar profilaxis primaria
Ensayo clínico	Opción preferente	Casos muy seleccionados, fuera de la fase aguda	Opción preferente	Casos muy seleccionados, fuera de la fase aguda

BEG: buen estado general; BRCAm: BRCA con mutación, BSC: Best Supportive Care; DLP: doxorubicina liposomal; iPARP: inhibidores de PARP; MEG: mal estado general; Tto: tratamiento; REA: reanimación.
¹AGO score positivo: performance status: 0, ascitis < 500 ml y R0 en cirugía inicial.
 *Alto riesgo por COVID-19: pacientes ancianas o con comorbilidades (ver Introducción).

y/o con toxicidad hematológica relevante en líneas previas, se valorará administrar el carboplatino en monoterapia, teniendo en cuenta que es una opción con una menor efectividad en términos de SLP y SG. Otra opción en estas pacientes de alto riesgo, en el caso de tener una mutación en BRCA y haber recibido dos líneas previas de tratamiento, es la monoterapia con rucaparib (26).

Respecto al tratamiento de mantenimiento, durante la pandemia por COVID-19 se recomienda priorizar la utilización de iPARP sobre bevacizumab, ya que se trata de fármacos que no requieren administración intravenosa. Las opciones disponibles de iPARP son olaparib, solo para pacientes con mutación en BRCA, y rucaparib o niraparib para pacientes con o sin mutación en BRCA. Los controles con hemograma semanal recomendados durante el primer mes de tratamiento con niraparib po-

drían realizarse sin necesidad de que la paciente pasase por la consulta, contactando con ella por vía telefónica o videoconferencia para informar del resultado. En caso de pacientes en las que ya se haya confirmado una buena tolerancia al iPARP, y lleven más de tres meses de tratamiento, los controles analíticos podrían espaciarse y realizarse cada 2-3 meses.

CUANDO EL PLATINO NO ES LA MEJOR OPCIÓN

Habitualmente las pacientes en esta situación tienen una mediana de supervivencia reducida y el objetivo principal del tratamiento suele ser la paliación y el objetivo más importante, la calidad de vida. Por esta razón, la indicación de tratamiento sistémico se considerará individualmente, valorando en cada caso

el beneficio que podemos aportar. En la situación de pandemia se recomienda utilizar DLP por su administración cada 4 semanas. La combinación de paclitaxel semanal con bevacizumab, en pacientes que no la hayan recibido previamente (opción más utilizada antes de la pandemia) (27), quedará reservada a aquellos casos sin factores de riesgo en caso de COVID-19 que requieran de una rápida respuesta. En pacientes politratadas candidatas a iniciar nueva línea de tratamiento, puede considerarse la opción de tratamientos orales, como el tamoxifeno o ciclofosfamida oral, que habitualmente se toleran bien y evitan visitas frecuentes al hospital.

SEGUIMIENTO

Al igual que lo comentado previamente, se intentarán minimizar las visitas al hospital, y en aquellas pacientes que se encuentren asintomáticas, todas las visitas intentarán realizarse por vía telefónica o, preferiblemente, por videollamada.

En las pacientes con tumores en estadios iniciales, si la paciente estuviese asintomática, podrá valorarse el retraso de la visita hasta que la pandemia se encuentre más controlada, o bien solo hacer solo el análisis y la evaluación de los síntomas por vía telefónica. De igual manera, en las pacientes en estadios avanzados podría restringirse la realización del TAC a aquellas con sintomatología de nueva aparición o elevación del Ca125.

OTROS TUMORES DE OVARIO

Además de los tumores epiteliales, en el ovario pueden diagnosticarse, con mucha menor frecuencia, tumores germinales y tumores del estroma gonadal. Del mismo modo que los tumores epiteliales, ambos precisan de una estadificación e intervención quirúrgica, en la que podrá valorarse cirugía preservadora de fertilidad en algunos estadios iniciales en pacientes jóvenes. Debido a la limitación del capítulo, no podrá revisarse la indicación de tratamiento sistémico en cada uno de los subtipos, y únicamente se expondrán ejemplos de cómo minimizar el riesgo mientras dure la pandemia por COVID-19. Para más información, se recomienda consultar las guías de la ESMO de tumores no epiteliales de ovario (28).

En los tumores germinales, el esquema de quimioterapia adyuvante recomendado habitualmente es el BEP (cisplatino, etopósido y bleomicina). No obstante, en la situación actual, sobre todo en el disgerminoma, se recomienda utilizar únicamente carboplatino y etopósido (29). En estos casos, se prescindirá de la bleomicina, que además es un fármaco que podría producir toxicidad pulmonar.

En cuanto a los tumores del estroma gonadal, no existe una quimioterapia adyuvante claramente definida, y se aceptan varios esquemas, como el BEP, el cisplatino-adriamicina-etopósido o el carboplatino-paclitaxel, entre otros. La recomendación de tratamiento en estos casos es optar por el esquema menos mielotóxico, el carboplatino-paclitaxel.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

El carcinoma endometrial es la neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados y la segunda después del cáncer de cérvix en los países en vías de desarrollo. Más del 90 % de los casos se presentan en mujeres mayores de 50 años, con una mediana de edad al diagnóstico de 63 años (60-79 años). Entre los factores de riesgo asociados a la enfermedad, se han identificado: obesidad, hiperestrogenismo, hipertensión y DM (30).

Debido a la situación de pandemia por COVID-19, aunque el impacto a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 en el curso de historia natural del cáncer no está claro, las pacientes con CE constituyen un grupo de riesgo particularmente vulnerable, no solamente por los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que implican el manejo de la enfermedad neoplásica, sino también por su edad y posibles comorbilidades previas (hipertensión, DM y obesidad), que incrementan el riesgo de presentar complicaciones derivadas de la infección (31).

Por lo tanto, es muy importante, reforzar las medidas de información a las pacientes y sus familiares sobre el riesgo/beneficio de cada intervención, así como registrar y apoyar las decisiones tomadas en el comité multidisciplinar.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

La mayoría de pacientes con cáncer de endometrio se diagnostica en estadios iniciales. La metrorragia es el signo más frecuente (presente en aproximadamente el 90 %). Por lo tanto, tienen alta prioridad, e incluso necesidad de histerectomía urgente, aquellas pacientes sin diagnóstico histológico con sangrado abundante que generen inestabilidad hemodinámica. Sin embargo, el estudio de un sagrado vaginal “anormal”, sin inestabilidad, puede diferirse algunas semanas de acuerdo a los recursos disponibles en cada centro, procurando un seguimiento telemático e informado sobre signos de alarma a tener en cuenta (32,33). Además, en función de las condiciones epidemiológicas de cada zona geográfica, se valorará la realización de estudios complementarios con ecografía pélvica y toma de muestras a través de biopsia endometrial y/o curetaje, pero en los momentos

agudos de la pandemia se evitará la realización de una histeroscopia diagnóstica, especialmente en pacientes ancianas o baja sospecha de cáncer de endometrio. En cuanto a la evaluación local, debe evitarse el uso de resonancia magnética (34). Se evaluará de manera individualizada la necesidad de completar estudios de extensión con TAC, limitados solo a pacientes con cáncer de endometrio de alto grado sin factores de riesgo en caso de COVID-19. En pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, se diferirán procedimientos diagnósticos hasta su resolución (35).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

La mayoría de pacientes con cáncer de endometrio se diagnostican en estadios localizados con enfermedad confinada a la cavidad uterina, por lo que la cirugía es el tratamiento fundamental y se recomienda la realización por vía laparoscópica, siempre que sea posible (36). En situación de pandemia la cirugía laparoscópica está especialmente recomendada porque disminuye el tiempo de ingreso hospitalario. En aquellas pacientes consideradas de riesgo preoperatorio bajo o intermedio según la clasificación ESMO se realizará histerectomía con doble anexectomía y ganglio centinela (37). En aquellas pacientes de riesgo bajo (FIGO IA, carcinoma endometriode grado 1-2 en biopsia endometrial), ancianas y con comorbilidades, se valorará el aplazamiento la cirugía (13) (Fig. 1).

En las pacientes categorizadas dentro de grupo de alto riesgo, cuyo tratamiento sería la histerectomía radical, doble anexectomía y linfadenectomía pélvica/paraaórtica, habría que considerar las comorbilidades (obesidad, tratamiento anticoagulante, edad, DM e hipertensión) y utilizar métodos que permitan

una evaluación más precisa de la afectación ganglionar (Sentinel Lymph node mapping, MSKCC algorithm \pm PET-TC) para evitar procedimientos como linfadenectomías extensas innecesarias, que incrementan la posibilidad de complicaciones posoperatorias y estancias hospitalarias prolongadas (35,38). Además, el uso de progestágenos orales (medroxiprogesterona acetato 400-800 mg/d o megestrol acetato 160-320 mg/d), junto a agente antitrombótico (ácido acetilsalicílico de 100 mg) o dispositivos intrauterinos con liberación de levonorgestrel, pueden ser útiles en los momentos de pandemia en los que es necesario aplazar la cirugía. Los inhibidores de aromatasa, como anastrozol, letrozol o exemetrano, también son alternativas a tener en cuenta, sobre todo en casos de mayor riesgo trombotico (2).

En tratamiento adyuvante con radioterapia o quimioterapia estará indicado, según las recomendaciones en el consenso ESMO-ESTRO 2016 y las guías clínicas de la ESMO, teniendo en cuenta la situación funcional, la edad y las comorbilidades de la paciente, así como el beneficio esperado con dichos procedimientos. En pacientes de riesgo bajo se realizará solo seguimiento (30) y se valorará también la omisión del tratamiento adyuvante con braquiterapia en pacientes con riesgo intermedio y edad avanzada debido al limitado beneficio en supervivencia (39).

En el caso de las pacientes de alto riesgo, en las que existe la posibilidad de recibir radioterapia y quimioterapia, tanto concomitante como secuencial, en los momentos álgidos de la pandemia se valorará restringir la quimioterapia adyuvante a los casos en los que se ha demostrado un claro beneficio (subtipo histológico seroso a partir de estadio IB o cualquier subtipo en estadios III y IVA) y con G-CSF para evitar neutropenia.

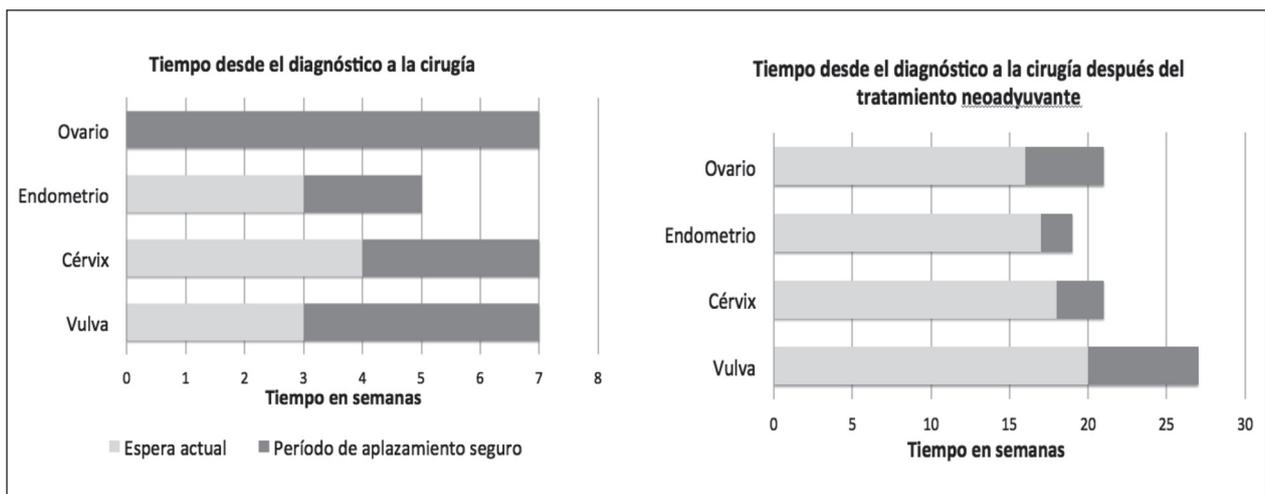


Fig. 1. Tiempo máximo desde el diagnóstico, sin o con tratamiento neoadyuvante, en el que sería aceptable el aplazamiento de la cirugía de los tumores ginecológicos (adaptado del artículo de Turaga y cols.) (12).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE
O DISEMINADA

La cirugía de la recaída localizada a nivel vaginal o pélvica quedará supeditada a la disponibilidad de quirófano y camas, pero no debería demorarse en exceso, ya que se trata de una situación potencialmente curable.

En cuanto a enfermedad metastásica, se priorizará la hormonoterapia en pacientes con carcinoma endometrioide G1-G2. En subtipos de alto grado se individualizará la indicación de quimioterapia de primera línea (con carboplatino-paclitaxel), valorando su aplazamiento en pacientes ancianas, oligometastásicas y asintomáticas, y recomendándose el uso de profilaxis primaria con G-CSF. Dado que en el cáncer de endometrio no está demostrado el beneficio de quimioterapia de segunda línea y posteriores, la indicación de estas se restringirá a pacientes jóvenes en las que se hubiera obtenido un buen resultado con la primera línea (buena respuesta y con beneficio mantenido en el tiempo). En la tabla II se resumen las recomendaciones para el manejo del cáncer de endometrio durante la pandemia de la COVID-19.

CÁNCER DE CÉRVIX

El cáncer de cérvix es el segundo tumor ginecológico más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer en países en vías de desarrollo. Aunque el diagnóstico es frecuente en mujeres jóvenes (35-45 años), hasta un 20 % de las mujeres con cáncer de cérvix pueden presentar la enfermedad por encima de los 65 años. La supervivencia se asocia a condiciones sociodemográficas, con una mediana a 5 años del 62 %, peor en países del este de Europa (40). Esto último puede ser importante, ya que en la situación de pandemia por la COVID-19 los contagios y las complicaciones de la infección pueden ser más elevados en personas víctimas de la segregación

social, en situaciones de hacinamiento y malas condiciones sociosanitarias (41).

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Durante la situación de la pandemia las diferentes sociedades recomiendan suspender todos los métodos de detección precoz hasta que las autoridades sanitarias de cada región consideren el restablecimiento de las actividades habituales.

En cuanto a pacientes con citologías realizadas, la sociedad americana de colposcopia (ASCCP, por siglas en inglés) recomienda (2,4,42):

- Las pacientes con citología de bajo riesgo pueden aplazar la cita de evaluación entre 6 meses y 1 año.
- A las pacientes con citología de alto riesgo y sin sospecha de enfermedad invasiva se les debe realizar una evaluación telemática y citarlas para una evaluación presencial en 3 meses como máximo.
- A las pacientes con sospecha de enfermedad invasiva se les debe informar telemáticamente y citar en un plazo máximo de 4 semanas para evaluación presencial.
- La TAC, RM o PET se realizarán cuando esté indicado, como parte del estudio de extensión de la enfermedad invasiva.

TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS INICIALES

La cirugía constituye el pilar fundamental del tratamiento. En la situación aguda de pandemia la posibilidad de intervenir depende de la disponibilidad de recursos en cada centro. Si el acceso a quirófano es limitado y el estudio de extensión confirma que la enfermedad está localizada, podrían aplazarse procedimientos con mayor morbilidad posoperatoria, como traquelectomía radical o histerecto-

TABLA II
RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

	<i>Cirugía</i>	<i>Tratamiento sistémico</i>	<i>Radioterapia</i>
<i>Riesgo bajo</i>	Aplazar intervención hasta 2 meses	Terapia hormonal hasta la cirugía	
<i>Enfermedad localizada</i>	Intervención en un máximo de 4-5 semanas desde el diagnóstico	— Estadios I-II: QT adyuvante solo en subtipo seroso, valorar G-CSF — Estadios III-IVA: QT adyuvante, valorar G-CSF	Adyuvancia en riesgo alto
<i>Riesgo intermedio y alto</i>			
<i>Enfermedad diseminada y recurrente</i>	Valorar posibilidad de cirugía de la recaída local	— Priorizar terapia hormonal en endometrioides G1-G2 — En el resto QT de primera línea o solo tratamiento de apoyo	Tratamiento paliativo

mía radical, con una ventana de seguridad de hasta 7 semanas (Fig. 1). En presencia de enfermedad macroscópica y previsión de imposibilidad quirúrgica en varias semanas también puede valorarse la quimioterapia neoadyuvante, opción que no suele contemplarse en circunstancias normales. Ante la escasez de quirófanos, otra opción podría ser la radioterapia como tratamiento definitivo (4,43).

En la tabla III se resumen las recomendaciones para el manejo del cáncer de cérvix durante la pandemia por COVID-19.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

Deben mantenerse los protocolos habituales de tratamiento con quimiorradioterapia (QT-RT) y posterior braquiterapia, al tratarse de un tratamiento con intención curativa (39). Algunos expertos han sugerido que podrían valorarse esquemas de hipofraccionamiento (aumentar la dosis por día y reducir el número de fracciones) para disminuir las visitas al hospital y el riesgo de contagio, pero es preciso aclarar que esta modalidad no se considera estándar en el tratamiento del cáncer de cérvix localmente avanzado (1).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA Y RECURRENTE

En la persistencia de enfermedad tras QT-RT o en la recaída pélvica habitualmente se valora la posibilidad de cirugía con intención radical, que normalmente requiere

una extenteración. Debido a la elevada morbimortabilidad de esta cirugía, su realización estará supeditada a la disponibilidad de quirófanos y camas. En la fase aguda de la pandemia, cuando no es posible plantear la cirugía, se considerará el inicio de una quimioterapia con cis/carboplatino-paclitaxel y se realizará una valoración quirúrgica cuando sea posible.

En la primera línea de tratamiento sistémico, en pacientes con buen estado general se planteará el inicio de quimioterapia con el esquema estándar: cisplatino o carboplatino con paclitaxel. Además, se añadirá bevacizumab cuando no exista infiltración rectovaginal (para disminuir riesgo de fístula) ni otras contraindicaciones para bevacizumab.

En el cáncer de cérvix no existen tratamientos de segunda línea y posteriores que hayan demostrado un claro beneficio. Por tanto, su administración debe ser individualizada. No se recomienda en pacientes ancianas o con otros factores de riesgo en caso de COVID-19. Debe garantizarse el mejor tratamiento de apoyo y control sintomático (1).

OTRAS NEOPLASIAS GINECOLÓGICAS

El cáncer de vulva y vagina, así como la neoplasia trofoblástica gestacional (NTG) y los sarcomas uterinos, son tumores poco frecuentes. En España se desconoce su incidencia con exactitud, dado que en los principales registros no están contabilizados individualmente y en la mayoría de los casos se engloban en la categoría de *otros tumores*.

TABLA III
RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL CÁNCER DE CÉRVIX DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

	<i>Cirugía</i>	<i>Tratamiento sistémico</i>	<i>Radioterapia</i>
<i>Enfermedad localizada</i>	Aplazar intervención que comprometa morbilidad posoperatoria	Valorar QT neoadyuvante si no hay disponibilidad de quirófanos	Valorar radioterapia radical como alternativa a la cirugía si no hay disponibilidad de quirófanos
<i>Enfermedad localmente avanzada</i>	No aplica	Cisplatino semanal concomitante con la radioterapia	– Esquema estándar (RT externa seguida de braquiterapia) – En casos seleccionados valorar regímenes de hipofraccionamiento
<i>Enfermedad diseminada y recurrente</i>	No aplica	– Cis/carbo-paclitaxel ± bevacizumab (en función de comorbilidades y riesgo de fístula) – QT de segunda línea no ha demostrado beneficio claro (individualizar)	Tratamiento paliativo

CÁNCER DE VULVA Y VAGINA

El cáncer de vulva y el de vagina son el cuarto y el quinto tumor ginecológico más frecuente, respectivamente. Ambos tumores habitualmente se diagnostican a edades avanzadas, con una media superior a los 65 años. Por este motivo, son pacientes que, independientemente de otros factores de riesgo, tendrán una mayor probabilidad de fallecer en caso de infección por SARS-CoV-2 (7).

El tratamiento quirúrgico dependerá del tamaño y de la extensión de la lesión. En términos generales, en el cáncer de vulva en estadios I y II y en el cáncer de vagina en estadio I se planteará la intervención quirúrgica. En los casos en los que se planteó una intervención quirúrgica en las pacientes con cáncer de vulva, como puede verse en la figura 1, tendremos un margen de un mes aproximadamente para demorar la cirugía de manera segura, siempre individualizando en función de cada paciente. Otra opción durante la pandemia, debido a la limitación de quirófanos o camas UCI/REA, es el tratamiento neoadyuvante con QT-RT, que, a pesar de ser una estrategia poco estudiada, podría ser efectiva a la hora de facilitar la realización de una posterior cirugía radical (44).

El tratamiento adyuvante, bien con radioterapia exclusiva (externa ± braquiterapia) o con quimiorradioterapia (QT-RT), dependerá de cada caso, pero habitualmente se planteará en tumores grandes, con afectación ganglionar o con márgenes positivos o cercanos, no candidatos o ampliación de márgenes. En pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecable, se recomienda la utilización de QT-RT, con cisplatino semanal como agente único. En aquellas pacientes ancianas y/o con factores de riesgo para COVID-19 podrá valorarse la administración únicamente de RT o incluso carboplatino en casos muy seleccionados. Para la enfermedad diseminada, aunque no contamos con ningún esquema de elección, se propondrá la combinación con cis/carboplatino con paclitaxel cada 3 semanas, extrapolando lo que conocemos del cáncer de cérvix metastásico.

NEOPLASIA TROFOBLÁSTICA GESTACIONAL

La NTG es una patología habitualmente relacionada con un antecedente de aborto espontáneo en mujeres jóvenes, con elevadas tasas de curación con un adecuado manejo terapéutico, incluso cuando la enfermedad esta diseminada. En la enfermedad de bajo riesgo, que comprende aquellos estadios I o estadios II-III con una puntuación ≤ 6 (de acuerdo al sistema de puntuación pronóstico FIGO/OMS), el tratamiento recomendado es una monoquimioterapia con meto-

trexate. Aunque el esquema de elección es el metotrexate administrado los días 1, 3, 5 y 7 cada 2 semanas, mientras dure la pandemia se prioriza el esquema alternativo de metotrexate, que se administra un único día a la semana (45). En cuanto a la enfermedad de alto riesgo, de estadios IV o estadios II-III con una puntuación > 7 , el esquema de poliquimioterapia de elección es el EMA-CO (etopósido, metotrexato, actinomicina-D, ciclofosfamida y vincristina) (45). En este caso, también se recomienda realizar una modificación de la pauta habitual y administrar el metotrexate del día 1 en 4 horas, en vez de en 12. También se recomienda la utilización de G-CSF y realizar una vigilancia estrecha de la mielotoxicidad.

SARCOMAS UTERINOS

A pesar de que la mayoría se diagnostican en estadios iniciales, son tumores agresivos y generalmente de mal pronóstico. Hay diferentes subtipos histológicos de sarcomas uterinos. El más frecuente, diagnosticado en más de la mitad de los casos, es el leiomioma, seguido del sarcoma del estroma endometrial y, en menor frecuencia, el adenosarcoma.

El tratamiento estándar de los sarcomas uterinos localizados es la histerectomía total en bloque, con un papel incierto tanto de la salpingooforectomía bilateral como de la linfadenectomía pélvica, que únicamente se realizará en el caso de que la paciente presente adenopatías sospechosas. El papel del tratamiento adyuvante está muy cuestionado, sobre todo en estadios iniciales. Por tanto, en situación de pandemia podría valorarse solo en estadios III-IV en casos muy seleccionados, informando a la paciente de la reducida evidencia disponible acerca de su posible beneficio, y nunca en pacientes ancianas o con otras comorbilidades para COVID-19.

En el caso del sarcoma endometrial de bajo grado tampoco se dispone de una evidencia de beneficio de tratamiento adyuvante, pero habitualmente se recomendará tratamiento hormonal adyuvante en las pacientes en estadios II-IV. En cuanto a la enfermedad diseminada, aunque en algunos centros se emplea el esquema gemcitabina-doxetaxel, el tratamiento estándar sigue siendo la adriamicina, que en la situación de pandemia debería ser siempre el de elección (salvo contraindicación) por tener una menor mielotoxicidad que gemcitabina-docetaxel.

CORRESPONDENCIA:

Andrés Redondo
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: andres.redondo@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. GEICO. Recomendaciones GEICO para el manejo de tumores ginecológicos durante la pandemia COVID-19 en España. 06 de abril de 2020. Disponible en: https://seom.org/images/Recomendaciones_GEICO_pacientes_COVID19.pdf (Acceso el 29 de abril de 2020).
2. Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (SEGO). Recommendations of the Gynecological Oncology and Breast Disease Section of SEGO on management of gynecological tumors during the COVID-19 pandemic. Available from: <https://www.esgo.org/media/2020/03/Recommendations-of-the-Gynecological-Oncology-and-Breast-Disease-Section-of-SEGO-on-management-of-gynecological-tumors-during-the-COVID-19-pandemic.pdf> (Acceso el 29 de abril de 2020)
3. Pothuri B, Álvarez A, Armstrong D, et al. Anti-cancer Therapy and Clinical Trial Considerations for Gynecologic Oncology Patients during the COVID-19 Pandemic Crisis [acceso, 29 de abril de 2020]. Available from: <https://www.sgo.org/clinical-practice/management>
4. Ramírez PT, Chiva L, Eriksson AGZ, et al. COVID-19 Global Pandemic: Options for Management of Gynecologic Cancers. *Int J of Gynecol Cancer*. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001419
5. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica [acceso, 29 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.seom.org>
6. Available fom: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> [acceso, 29 de abril de 2020]
7. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;pii:S1473-3099(20)30243-7. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7
8. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013;20(2):251-62. DOI: 10.1530/ERC-12-0395
9. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020;pii:ciaa415. DOI: 10.1093/cid/ciaa415
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054.
11. Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K, et al. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur Radiol* 2014;24(4):889-901.
12. Turaga K, Girotra S. Are we harming cancer patients by delaying their cancer surgery during the COVID-19 pandemic? *Ann Surg* 2020. [Epub ahead of print]
13. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients Undergoing Surgeries during the Incubation Period of COVID-19 Infection. *E Clinical Medicine* 2020;100331. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100331
14. Colombo N, Sessa C, Du Bois A, et al. ESMO-ESGO Consensus Conference Recommendations on Ovarian Cancer: Pathology and Molecular Biology, Early and Advanced Stages, Borderline Tumours and Recurrent Disease. *Ann Oncol* 2019;30(5):672-705. DOI: 10.1093/annonc/mdz062
15. Bell J, Brady MF, Robert C, et al. Randomized Phase III Trial of Three versus Six Cycles of Adjuvant Carboplatin and Paclitaxel in Early Stage Epithelial Ovarian Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2006;102(3):432-9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2006.06.013
16. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, et al. Primary Chemotherapy Versus Primary Surgery for Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (CHORUS): An Open-Label, Randomized, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Lancet* 2015;386(9990):249-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62223-6
17. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2010;363(10):943-53. DOI: 10.1056/NEJMoa0908806
18. Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal Maintenance Therapy for Women with Low-Grade Serous Cancer of the Ovary or Peritoneum. *J Clin Oncol* 2017;35(10):1103-11. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.0632
19. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J. Standard Chemotherapy With or Without Bevacizumab for Women With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ICON7): Overall Survival Results of a Phase 3 Randomized Trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):928-36. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8
20. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858
21. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2391-402. DOI: 10.1056/NEJMoa1910962
22. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib Plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1911361
23. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer Inter-Group: recurrent disease. *Ann Oncol* 2017;28(4):727-32
24. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): a randomised trial. *Lancet* 2010;376(9747):1155-63.
25. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl.15): 5501-5501.
26. Coleman RL, Oza AM, Domenica Lorusso D, et al. Rucaparib Maintenance Treatment for Recurrent Ovarian Carcinoma After Response to Platinum Therapy (ARIEL3): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet* 2017;390(10106):1949-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6
27. Poveda AM, Selle F, Hilpert F, et al. Bevacizumab Combined With Weekly Paclitaxel, Pegylated Liposomal Doxorubicin, or Topotecan in Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: Analysis by Chemotherapy Cohort of the Randomized Phase III AURELIA Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3836-8.
28. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, et al. Non-epithelial Ovarian Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.4):iv1-iv18. DOI: 10.1093/annonc/mdy001
29. Williams SD, Kauderer J, Burnett AF, et al. Adjuvant therapy of completely resected dysgerminoma with carboplatin and etoposide: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):496.
30. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* ;24(Suppl.6):vi33-8. DOI: 10.1093/annonc/mdt353
31. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):335-7.
32. Vergote I, Amant F, Timmerman D. Should we screen forendometrial cancer? *Lancet Oncol* 2011;12:4-5.
33. Timmerman A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:160-7.
34. AAGL. COVID-19: Joint Statement on Minimally Invasive Gynecologic Surgery, 2020 [acceso, 29 de abril de 2020]. Available from: <https://www.aagl.org/news/covid-19-joint-statement-on-minimally-invasive-gynecologic-surgery>
35. Akladios C, Azais H, Ballester M, et al. Recommendations for the surgical management of gynecological cancers during the COVID-19 pandemic FRANCOGYN group for the CNGOF. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;49(6):101729. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101729

36. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012;30:695-700).
37. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(1):16-41.
38. Khoury-Collado F, St Clair C, Abu-Rustum NR. Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer: An Update. *Oncologist* 2016;21(4):461-6. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0473
39. British Gynaecological Cancer Society (BGCS). BGCS framework for care of patients with Gynaecological cancer during the COVID-19 Pandemic [acceso, 30 de abril de 2020]. Available from: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/BGCS-covid-guidance-v1.-22.03.2020.pdf>
40. C. Marth, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.4):iv72-83. DOI: 10.1093/annonc/mdx220
41. Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H, et al. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Archives of Academic Emergency Medicine* 2020;8(1):e41.
42. ASCCP. Interim Guidance for Timing of Diagnostic and Treatment Procedures for Patients with Abnormal Cervical Screening Tests [acceso, 30 de abril de 2020]. Available from: <https://www.asccp.org/covid-19>
43. FIGO. COVID-19 & Management of Gynecological cancers [acceso, 30 de abril de 2020]. Available from: <https://www.igo.org/covid-19-management-gynecological-cancers>
44. Benedetti P, Bellati F, Plotti F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in patients affected by vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):307.
45. Seckl MJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al. Gestational Trophoblastic Disease: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl.6):vi39-50. DOI: 10.1093/annonc/mdt345

Manejo de los pacientes con sarcoma durante la pandemia COVID-19

C. VALVERDE MORALES

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS). Barcelona

RESUMEN

Los sarcomas constituyen un grupo poco frecuente y heterogéneo de tumores malignos originados del tejido mesenquimal. Esa heterogeneidad en el diagnóstico también va a condicionar la variabilidad en su manejo y en los tratamientos apropiados en cada momento. A esta dificultad en el diagnóstico y en el tratamiento le sumamos ahora un nuevo factor: el estado de pandemia por la COVID-19.

La nueva situación, dificultada en muchas ocasiones por un bombardeo de información a veces contradictoria, ha hecho necesaria la modificación del manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes con sarcomas, obligándonos a reflexionar sobre el valor real de los procedimientos y de los tratamientos que indicamos, así como sobre lo que consideramos irrenunciable y de alta prioridad para nuestros pacientes.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma. Pandemia. Prioridad. Guías. Recomendaciones.

TENER UN SARCOMA DURANTE LA PANDEMIA

Los sarcomas constituyen un grupo poco frecuente y heterogéneo de tumores malignos originados del tejido mesenquimal. Constituyen aproximadamente un 1 % del total de tumores malignos (1) y, sin embargo, ocasionan un 2 % de la mortalidad por cáncer. Su incidencia aproximada en España es de 3-5 casos cada 100 000 habitantes al año.

Pueden aparecer en cualquier localización, aunque son más frecuentes en las extremidades, la pared de tronco

ABSTRACT

Sarcomas constitute a rare and heterogeneous group of malignant tumors originating from the mesenchymal tissue. This heterogeneity in the diagnosis also contributes to variability in its management and in the appropriate treatments for each patient. To this difficulty in diagnosis and treatment, we now add a new factor: the state of the COVID-19 Pandemic.

The new situation, exacerbated by sometimes contradictory and excessive information, has made it necessary to modify the diagnostic and therapeutic management of patients with sarcomas, forcing us to reflect on the real value of the procedures and treatments that we indicate, as well as about what we consider inalienable and of high priority for our patients.

KEYWORDS: Sarcoma. Pandemia. Priority. Guidelines. Recommendations.

y el retroperitoneo, y también pueden afectar a cualquier edad. Su historia natural va a ser también diversa y dependiente de varios factores; entre ellos, el subtipo histológico, el grado (2) y el estadio. Esa heterogeneidad en el diagnóstico también va a condicionar la variabilidad en su manejo y en los tratamientos apropiados en cada momento.

A esta dificultad en el diagnóstico y en el tratamiento le sumamos ahora un nuevo factor: el estado de pandemia por la COVID-19.

Si por algo se ha caracterizado la situación actual ha sido por ser rápidamente cambiante, con escasa infor-

mación en algunos momentos y exceso en otros, aunque no siempre relevante y fiable. Ha supuesto, por tanto, un reto para los profesionales, los pacientes y la población general a la hora de tomar decisiones.

A cada uno de nosotros nos ha encontrado en una situación diferente, geográfica y epidemiológicamente hablando, pero, sobre todo, vital.

Así, a algunos de nuestros pacientes les sorprendió en mitad de un tratamiento sistémico o han visto cómo se suspendía la tan esperada cirugía o se retrasaba *sine die* una prueba de imagen o la cita con su médico. Otros, que aún no se sabían pacientes, han dejado “aparcada” esa molestia o ese bultito por el que en otro momento no habrían dudado en consultar. El miedo y la falta de información, en muchos casos, han podido más.

En el caso de los sarcomas, en los que su baja prevalencia y su confusión con otras patologías ya conlleva retrasos a veces muy significativos en el diagnóstico en condiciones normales, la pandemia ha supuesto una vuelta de tuerca más.

Por otro lado, desconocemos el impacto que la limitación de la movilidad ha podido tener en el acceso a centros de alto volumen (factor relacionado con el pronóstico en muchos pacientes) (3), y que se encuentran concentrados en pocas ciudades de nuestro país.

CONSENSOS DE ACTUACIÓN: UN FARO EN LA TORMENTA

En medio de esa incertidumbre, iniciativas generales como la del NICE sobre tratamiento sistémico (4) y radioterapia (5), y ya más concretas en sarcomas como las de ESMO-EURACAN (6), las de la Sociedad de Cirugía Oncológica (SSO) (7) o las de SEOM, para intentar dar alguna guía sobre el manejo de nuestros pacientes con sarcomas en esta situación, han sido muy bienvenidas.

En la mayoría de los casos la filosofía ha sido modificar lo menos posible las guías existentes de buena práctica clínica basadas en la evidencia, pero sí ofreciendo una priorización de las acciones y recursos para poder adaptarnos a la actual situación, aunque la crudeza con la que se han desarrollado los acontecimientos y la necesidad de una reacción rápida han hecho que dicha priorización no pueda estar basada, en muchos casos, en los grados de evidencia más altos a los que estamos acostumbrados, sino en el consenso de expertos. Esto, aunque necesario, hace que sea mucho más difícil de prever el impacto a medio-largo plazo sobre nuestros pacientes.

En general, las acciones o medidas se han clasificado como de prioridad alta cuando su no realización supone una amenaza vital inminente, de prioridad media cuando un retraso de más de 6 semanas podría tener impacto en el resultado final y de prioridad baja cuando el manejo podría diferirse durante la duración de la pandemia. La dificultad en este último caso radica en predecir

su duración a nivel global y sus repercusiones específicas en cada área.

LA BALANZA COMPARTIDA

En el día a día, será importante poder hacer un balance entre el riesgo y el beneficio de nuestras decisiones y compartirlas con el paciente.

Por un lado, cuantificar algo tan variable como la probabilidad de infección, que irá cambiando con el tiempo y según nuestra ubicación geográfica; el peligro de que, en caso de infección, esta sea grave en función de los factores conocidos de riesgo (edad, hipertensión, patología pulmonar, etc.) y el riesgo de que acabe siendo finalmente fatal. En este último caso, además de los factores comentados, también habría que tener en cuenta el acceso a unidades de cuidados intensivos, habitualmente más limitado en pacientes oncológicos en comparación con la población sana y el colapso del sistema sanitario. Afortunadamente, parece que en nuestro país no hemos llegado a ese extremo, pero es algo a tener en cuenta en otros en los que el sistema está aún más maltricho que en el nuestro.

En el otro lado de la balanza, se posiciona la morbimortalidad en caso de no aplicar o retrasar el diagnóstico y/o tratamiento adecuados. Ello va a depender, a su vez, de la gravedad e historia natural de la enfermedad (obviamente, no será lo mismo un liposarcoma bien diferenciado de extremidad que un sarcoma de Ewing metastásico) y, por otro, de lo efectivo que puedan ser los tratamientos propuestos; es decir, cuánto pueden cambiar esa historia natural.

Si en cualquier situación clínica la participación del paciente en las decisiones es importante, en este caso su implicación es fundamental. Uno de los principales retos es poder transmitirle la información de una manera suficientemente clara y actualizada en medio de una situación cambiante. Una dificultad añadida es que la percepción del paciente en cuanto al riesgo de desenlace fatal es diferente: inminente en el caso de infección o diferida a unos meses o años en el caso de la asociada a su sarcoma, lo que puede condicionar también su decisión.

IMPORTANCIA DEL COMITÉ MULTIDISCIPLINAR DURANTE LA PANDEMIA

Las distintas peculiaridades de los sarcomas hacen que la valoración por parte de un comité multidisciplinar de expertos sea, ya en las mejores condiciones, fundamental para su correcto tratamiento, en especial en la situación de enfermedad localizada. Así lo hacen constar todas las guías de práctica clínica en sarcomas de ámbito internacional (ESMO [8], NCCN) o nacional (GEIS) (9). Además de optimizar las posibilidades de curación

con mayor adherencia a las guías de buena práctica clínica, el tratamiento diagnóstico-terapéutico desde equipos multidisciplinares es coste-efectivo, con una menor demora y disminución de procedimientos innecesarios (10).

Durante la pandemia, su papel ha sido clave. Han permitido rediseñar la estrategia de diagnóstico y tratamiento adaptada al paciente, a la situación epidemiológica y a los recursos disponibles en cada centro y en cada momento, facilitando la priorización y proporcionando alternativas con la mínima desviación posible de las guías de práctica clínica.

En la medida de lo posible, las reuniones multidisciplinarias semanales que dicta la norma se han intentado mantener en la mayoría de los grandes centros dedicados a sarcomas, aunque ha sido necesaria una adecuación a las normas generales de distanciamiento social, con el fomento de medios de reunión telemáticos.

EL CAMINO HASTA EL DIAGNÓSTICO

Lo cierto es que, a pesar de que el cáncer es una patología reconocida como grave por la población, el número de pacientes que han llegado a los centros ha disminuido de manera importante durante los días más duros de la pandemia. Evidentemente no ha sido por una reducción en la incidencia, sino por un menor uso de los circuitos habituales de diagnóstico. En el caso de los sarcomas, estos circuitos implican a los médicos de familia, muchas veces absolutamente colapsados por la pandemia, y a los traumatólogos o cirujanos de Atención Primaria y hospitalarios que muchas veces se encontraban con las consultas cerradas y/o reciclados en internistas.

También la entrada a los hospitales se ha visto afectada, aunque de una manera distinta según cada centro. Probablemente, al igual que ha ocurrido en otros países como Italia, Francia o el Reino Unido, los centros dedicados a cáncer han podido ser algo más “respetados” y han podido mantener más conservado su sistema normal de funcionamiento que los hospitales generales, que en muchas ocasiones se han visto transformados en > 80 % en centros COVID+.

En este contexto, la mayoría de las recomendaciones coinciden en que una sospecha de sarcoma de partes blandas (masa > 3-5 cm o profunda o de rápido crecimiento), de GIST macroscópico o tumor óseo maligno no es demorable y su diagnóstico es de prioridad alta.

Por lo tanto, debería poder garantizarse su acceso a las pruebas de imagen y biopsias necesarias, al igual que las sospechas de recidiva de pacientes ya diagnosticados.

CÓMO MANEJAR LA REDUCCIÓN DEL AFORO QUIRÚRGICO

En la mayoría de los sarcomas, el tratamiento quirúrgico es la pieza angular sobre la que se basa el trata-

miento (11), por lo que no es de extrañar que la mayoría de las guías coincidan en señalar como alta prioridad la cirugía de los sarcomas de partes blandas resecables de alto riesgo primarios o en recidiva, GIST de alto riesgo, sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rhabdomyosarcoma y las complicaciones quirúrgicas de su tratamiento.

Sin embargo, muchos centros han visto cómo sus quirófanos se transformaban en UCI y su personal era repartido en otras unidades para hacer frente a la pandemia. En estas situaciones, y como decíamos anteriormente, ha sido clave el papel de los comités multidisciplinares a la hora de priorizar pacientes en los pocos quirófanos disponibles o proponer alternativas como el uso de radioterapia o quimioterapia neoadyuvante en sarcomas de partes blandas, prolongación de la neoadyuvancia en los sarcomas tipo pediátrico-adolescente o imatinib neoadyuvante en GIST sensible o incluso la derivación a otros centros con capacidad para asumir a estos pacientes.

¿UNA OPORTUNIDAD MAYOR PARA LA RADIOTERAPIA?

A pesar de las limitaciones en muchos servicios, la radioterapia ha sido uno de los grandes apoyos para los pacientes con sarcomas en esta situación.

Además de sus indicaciones urgentes, y, por tanto, de no demorables, como el tratamiento de la compresión medular o las metástasis cerebrales sintomáticas, se ha presentado como una aliada en el contexto neoadyuvante en sarcomas de partes blandas localizados, aunque en ocasiones con esquemas hipofraccionados para reducir el número de visitas al hospital.

Por otro lado, la radioterapia estereotáctica (SBRT) ha supuesto una alternativa más accesible en determinados momentos de la pandemia que la resección de oligometástasis, principalmente pulmonares. Lo cierto es que existen pocos datos comparativos en cuanto a resultados frente a la cirugía en este contexto, y probablemente sería una buena oportunidad para recoger datos objetivos en una indicación algo más amplia que la habitual, lo que permitiría “liberar” algunos quirófanos necesarios para situaciones clínicas en las que no hay una alternativa suficientemente segura.

Finalmente, entre las indicaciones de alta prioridad se encuentran las radioterapias antiálgicas en pacientes en los que no ha podido conseguirse un adecuado control de síntomas con tratamiento médico. Aquí ha sido de nuevo fundamental la buena comunicación entre profesionales dentro y fuera del hospital, en especial con Atención Primaria y los servicios de PADES.

REDEFINIENDO PRIORIDADES EN EL TRATAMIENTO SISTÉMICO

Los oncólogos, en general, estamos acostumbrados a lidiar con la dura misión de confirmarle a un paciente

la mala noticia de que tiene cáncer y, en muchas ocasiones, a comunicarle que no disponemos de un tratamiento curativo. También lo estamos a exponer al paciente un balance de beneficios/riesgos a la hora de tomar una decisión sobre un tratamiento en concreto.

En cuanto al “platillo” del beneficio, aunque en sarcomas, por su heterogeneidad y baja incidencia estamos acostumbrados a manejar evidencias menos rotundas, obviamente sí tenemos un mapa mental del grado de beneficio de los tratamientos en cada indicación que hasta podría intentar cuantificarse (12), y este se ha mantenido estable durante la pandemia.

Sin embargo, al “platillo” de los riesgos, además de los asociados a los efectos secundarios de los tratamientos, hemos de añadir el riesgo de infección del paciente, de que esta sea grave y de que conlleve mortalidad según los factores de riesgo de cada paciente.

Respecto a si determinados tratamientos podrían aumentar el riesgo de infección o su gravedad, no hay datos concluyentes. Muchos de los esquemas utilizados en sarcomas, como los empleados en tumores del desarrollo, como Ewing, osteosarcoma o rhabdomyosarcoma o en el contexto neoadyuvante de sarcomas de partes blandas, producen un alto porcentaje de inmunosupresión, principalmente en forma de neutropenia, y habitualmente van acompañados de factores de crecimiento (G-CSF) de manera profiláctica. Por otro lado, también las características del tumor de base y los criterios intrínsecos de seguridad a dichos esquemas (suele tratarse de población más joven y sin patología concomitante importante) hacen difícil valorar el balance final en cuanto al potencial aumento de riesgo de desenlace fatal ante infección por COVID-19.

Otros tratamientos, como los inhibidores de mTOR utilizados en algunos subtipos concretos como el PE-COMA, pueden producir neumonitis, que potencialmente podrían aumentar el riesgo de complicaciones en caso de infección o confundirse con ella.

Así, según la mayoría de las recomendaciones, hay situaciones en las que el beneficio es suficientemente elevado y establecido como para superar el riesgo que supone la pandemia:

- Primeras líneas y neoadyuvancia/adyuvancia de sarcoma de Ewing, osteosarcoma y rhabdomyosarcoma.
- Primera línea de sarcoma de partes blandas de histologías sensibles.
- Tratamiento neoadyuvante en sarcoma de partes blandas localizado de alto riesgo *borderline*/no resecable de histología sensible y en los reseca- bles en los que la cirugía no puede ofrecerse en un tiempo suficientemente temprano por la pandemia
- Inhibidores de tirosina quinasa en GIST, tanto en el contexto neoadyuvante como adyuvante y enfermedad metastásica en cualquier línea.

En otras circunstancias, el beneficio es más discutible y será necesario evaluar también las preferencias del paciente. Puede indicarse un descanso terapéutico consensuado:

- Segunda línea y sucesivas en osteosarcoma.
- Tercera línea y sucesivas en sarcoma de Ewing y rhabdomyosarcoma.
- Tercera línea y sucesivas en sarcomas de partes blandas. El beneficio potencial de la segunda línea va a estar muy ligado al subtipo histológico, y es claramente positivo en algunos histotipos, como trabectedina en liposarcoma mixoide, y otros donde no lo es tanto.

Por otro lado, una vez decidida la indicación de tratamiento, puede ser beneficioso introducir algunos cambios para reducir los riesgos para el paciente. Algunas de las modificaciones propuestas son:

- Uso de G-CSF como profilaxis primaria en esquemas de monoterapia en los que habitualmente no son empleados, como las antraciclinas.
- Priorización de fármacos orales como pazopanib, ciclofosfamida o vinorelbina en el tumor desmolido para reducir las visitas al centro.
- Ampliación de los intervalos de tratamiento en pacientes con enfermedad controlada, como ya se hace de manera habitual en pacientes con tratamientos prolongados con trabectedina y que mantienen beneficio clínico (13).

Pero quedan muchas incógnitas por resolver, como si es necesario aumentar los días de G-CSF en los pacientes que ya los utilizaban como profilaxis primaria o si las dosis densas como las utilizadas en sarcoma de Ewing suponen mayor riesgo o no para el paciente.

EL SEGUIMIENTO: CONSENSUANDO SOBRE LO CONSENSUADO

El seguimiento es quizás en la mayoría de los tumores, y los sarcomas no son una excepción, donde las recomendaciones están menos basadas en la evidencia por ausencia de estudios clínicos específicos y más en convencionalismos y consensos de expertos.

También esta pauta se ha visto afectada por la cancelación de pruebas de imagen desde los hospitales y miedo de los propios pacientes a acudir a los centros.

Así y todo, las recomendaciones indican priorizar el reestadiaje de los pacientes en tratamiento activo, en especial en pacientes que han iniciado tratamiento recientemente o en los que hay sospecha clínica de progresión o recidiva.

Probablemente sea más aceptable para pacientes y facultativos demorar los controles en pacientes de bajo riesgo y en aquellos de mayor riesgo pero sin evidencia de enfermedad más allá de los primeros 2-3. También parece razonable diferirlos en aquellos

en los que la enfermedad esté controlada tras haber completado un tratamiento y en los que se mantienen con buen control de síntomas y presentan estabilidad de la enfermedad después de periodos prolongados sin precisar cambio de tratamiento.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO Y CÓMO SEGUIR A PARTIR DE AQUÍ?

Quizás uno de los cambios que ha irrumpido de manera más brusca en nuestro día a día es la telemedicina. En muchos casos ha supuesto un incremento importante en la carga asistencial de los profesionales, que no habían recibido preparación específica y muchas veces tampoco los medios.

Por otro lado, el grado de aceptación entre los pacientes ha sido variable. En muchos casos, ha sido muy bien acogida por el hecho de evitar desplazamientos a los centros hospitalarios en momentos en los que la incertidumbre y el miedo a la infección podían más que otra cosa. Pero, por otra parte, nos ha hecho perder parte de la información no verbal, que puede ser de gran ayuda en una valoración y, evidentemente, no ha permitido la exploración física del lecho quirúrgico en los pacientes operados de sarcoma.

Ha venido para quedarse, pero su papel en el futuro está aún por definir. Probablemente pueda ser un buen soporte para las segundas opiniones y ayude a consolidar el trabajo en red, tan importante en patologías de baja incidencia como los sarcomas.

También podrá ser útil en la monitorización de efectos secundarios de algunos tratamientos, como los inhibidores de la tirosina quinasa en GIST y el seguimiento a largo plazo de algunos pacientes que no precisan exploración física o alternándolos con controles presenciales.

Otra gran enseñanza ha sido conocer la gran capacidad de flexibilidad y adaptación que han demostrado los profesionales y también los pacientes, así como el gran potencial de trabajo en red tanto dentro de los propios centros como entre centros de las mismas y diferentes comunidades y con Atención Primaria, nuestra gran aliada.

En el futuro inmediato será necesario potenciar esos lazos y reestructurar nuestra manera de trabajar con la creación de protocolos, espacios y circuitos que contribuyan a reducir el contacto social, tan arraigado en nuestra sociedad y, por ende, el riesgo de contagio.

También la situación nos ha hecho detenernos por un momento, obligándonos a reflexionar sobre el valor real de los procedimientos y tratamientos que indicamos, así como sobre lo que consideramos irrenunciable y de alta prioridad para nuestros pacientes (Tabla I).

TABLA I
RESUMEN DE ACTUACIONES DE MUY ALTA PRIORIDAD EN LOS DISTINTOS ÁMBITOS
DEL PROCESO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO

<i>Diagnóstico</i>
Pruebas de imagen y biopsia de lesiones de partes blandas y hueso sospechosas de malignidad tanto en la presentación inicial como en sospecha de recidiva
<i>Tratamiento quirúrgico</i>
Cirugía de sarcoma de partes blandas localizado de alto riesgo (a valorar tratamiento neoadyuvante) y su recidiva GIST de alto riesgo (valorar neoadyuvancia con imatinib) – Sarcoma de Ewing y rhabdomyosarcoma tras neoadyuvancia apropiada – Sarcomas óseos tras neoadyuvancia si apropiada – Complicaciones quirúrgicas (sangrado, fractura, etc.)
<i>Tratamiento radioterápico</i>
Urgencias: compresión medular, metástasis cerebrales sintomáticas, etc. – Tratamiento de sarcomas de partes blandas localizados no resecables (a valorar tratamiento con quimioterapia previa o concomitante) – Pacientes ya en curso de tratamiento radioterápico – Tratamiento sintomático si este no es alcanzable con tratamiento médico/intervencionista (dolor, etc.)

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
RESUMEN DE ACTUACIONES DE MUY ALTA PRIORIDAD EN LOS DISTINTOS ÁMBITOS
DEL PROCESO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO

Tratamiento sistémico

Tratamiento neo/adyuvante de sarcoma Ede wing, osteosarcoma, rdbdomiosarcoma
Tratamiento neoadyuvante en sarcomas de partes blandas localizados borderline para cirugía curativa
Tratamiento de 1.^a línea en pacientes con sarcoma de partes blandas y osteosarcoma metastásicos
Tratamiento de 2.^a línea en sarcomas de partes blandas en subtipos sensibles y con alta probabilidad de beneficio
Tratamiento de 1.^a y 2.^a líneas en sarcoma de Ewing y rdbdomiosarcoma metastásico
Tratamiento neoadyuvante/adyuvante de GIST de alto riesgo. Tratamiento 1.^a - 3.^a líneas de GIST metastásico

Seguimiento

Monitorización de seguridad y respuesta de pacientes en tratamiento activo

Nota: si bien ha de mantenerse la máxima adherencia a las guías de práctica clínica disponibles, estas serían las actuaciones que la mayor parte de los consensos mencionados recomiendan priorizar con mayor énfasis durante la pandemia y en el reajuste posterior.

Aún nos quedan muchas cuestiones por resolver, algunas casi filosóficas y de difícil respuesta, como el cálculo del impacto de la pandemia en los pacientes con sarcomas y cáncer en general, los mal llamados “daños colaterales”. Otras de índole más práctica, como si es necesario hacer PCR a todos los pacientes que empiezan con un tratamiento sistémico o solo a los que producen inmunosupresión relevante; y ¿cada cuanto tiempo hay que repetirla?

Nos espera, tanto a los pacientes como a los profesionales, un periodo en el que tendremos que seguir haciendo gala de flexibilidad para llegar a esa nueva normalidad.

CORRESPONDENCIA:
Claudia Valverde Morales
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119
08035 Barcelona
e-mail: cvalverde@vhio.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, et al. The Epidemiology of Sarcoma. Clin Sarcoma Res 2012;421:14-29.
2. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. Cancer 2001;91(10):1914-26.
3. Bauer HC, Trovik CS, Alvegard TA, et al. Monitoring referral and treatment in soft tissue sarcoma: study based on 1,851 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. Acta Orthop Scand 2001;72:150-9.
4. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161>
5. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng162>
6. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/sarcomas-in-the-covid-19-era>
7. Disponible en: <https://www.surgonc.org/wp-content/uploads/2020/03/Sarcoma-Resource-during-COVID-19-3.30.20.pdf>
8. Casali PG, Abecassis N, Aro HT, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee and EURACAN. Soft Tissue and Visceral Sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl.4): iv51-iv67.
9. Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA, et al; GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas-Spanish Group for Sarcoma Research). GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). Cancer Treat Rev 2017;55:107-19. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.11.011
10. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchere-Vince D, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. Ann Oncol 2004;(15):307-15.
11. Eilber FR, Eckardt J. Surgical management of soft tissue sarcomas. Semin Oncol 1997;24(5):526-33.
12. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. Ann Oncol 2017;28(10): 2340-66.
13. Gounaris I, Hatcher HM, Davidson D, et al. Trabectedin for advanced soft tissue sarcomas: a single institution experience. Future Oncol 2014;10:811. DOI: 10.2217/fon.14.10

Tumores genitourinarios e infección por COVID-19

Á. PINTO MARÍN

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid

RESUMEN

La esfera de los tumores urológicos comprende diferentes tipos tumorales (fundamentalmente, cáncer de próstata, cáncer de vejiga-urotelio, cáncer renal y tumores testiculares) en los que, aparte de los tratamientos locorregionales con intención radical, como son la cirugía y la radioterapia, pueden encontrarse todas las modalidades de tratamiento sistémico: quimioterapia, tratamiento hormonal, terapia dirigida e inmunoterapia. En este contexto de pandemia por la COVID-19, debemos emplear todas estas estrategias para maximizar el beneficio que ofrecemos, a la vez que reducimos todo lo posible el riesgo de infección y sus complicaciones de esta. En este capítulo se resume la evidencia disponible a este respecto.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Cáncer de vejiga. Cáncer renal. Tumor testicular. COVID-19.

INTRODUCCIÓN

Debe recordarse, de forma general, que los pacientes con cáncer parecen tener un mayor riesgo de complicaciones severas secundarias a la COVID-19, que pueden ser hasta 3,5 veces superiores que en la población general (1). Estas complicaciones pueden manifestarse como ingreso en unidades de cuidados intensivos, necesidad de intubación y, finalmente, muerte. Basándose en las primeras experiencias con pacientes chinos, se aconseja demorar en estos pacientes las cirugías electivas o los tratamientos quimioterápicos adyuvantes que no se con-

ABSTRACT

The field of urologic oncology comprises different types of tumors (mainly prostate cancer, bladder-urothelial cancer, and renal cancer and germ cell tumors) in which, apart from locoregional therapies like surgery and radiotherapy, we may find different modalities of systemic therapy: chemotherapy, hormonal treatment, targeted therapy and immunotherapy. In the situation of COVID-19 pandemic, we must maximize the benefit we offer to patients, as well as reduce as much as possible the risk of having COVID-19 infection or any complications related to it. In this chapter we summarize the available evidence regarding this issue.

KEYWORDS: Prostate cancer. Bladder cancer. Renal cancer. Germ cell tumors. COVID-19.

sideren absolutamente imprescindibles, siempre dentro de una individualización caso por caso (1). Sin embargo, otros artículos sugieren que los pacientes con cáncer, al tener generalmente una mayor edad que los pacientes sin cáncer, unido a que muchas veces se produce una limitación del esfuerzo terapéutico por su neoplasia de base, tienen una peor evolución clínica, pero no estrictamente por una situación inmunológica promovida por el propio cáncer o sus tratamientos (2).

En este capítulo revisaremos el potencial impacto que la COVID-19 puede tener en el manejo de los principales tumores de la esfera urológica, y para ello

lo dividiremos en secciones específicamente dirigidas a cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer renal y tumores germinales. Debe tenerse en cuenta que toda la evidencia en este campo es claramente escasa, y no pueden emitirse recomendaciones firmes a este respecto, sino únicamente sugerencias de manejo.

CÁNCER DE PRÓSTATA

ENFERMEDAD LOCALIZADA (3)

En esta situación debe cobrar todavía más importancia que en la práctica habitual la estimación del riesgo en cada caso, así como la expectativa de vida en relación con otras comorbilidades presentes. De forma general, se recomienda en los casos de bajo riesgo por los criterios clásicos de D'Amico optar preferentemente por vigilancia activa. En pacientes de riesgo intermedio o alto, la situación es más compleja debido al potencial impacto que el retraso de un tratamiento curativo podría tener en la evolución de estos casos. Existe evidencia recientemente publicada (4) de que el retraso de hasta 12 meses de un tratamiento quirúrgico en estos casos no parece asociarse con mayor afectación ganglionar, mayor necesidad de tratamientos posquirúrgicos ni peor evolución oncológica, lo que podría reforzar una estrategia de retraso de la cirugía hasta que la situación epidemiológica sea más favorable. En casos muy concretos de pacientes de alto riesgo, podría plantearse el inicio de privación hormonal por una duración de aproximadamente 3 meses seguida de un tratamiento local con intención radical. Aunque esta estrategia no ha demostrado tener un impacto en supervivencia, sí ofrece una menor tasa de márgenes afectos y de invasión extraprostática en la cirugía (5). Las recomendaciones de la European Association of Urology (EAU) a este respecto, sin embargo, desaconsejan la hormonoterapia neoadyuvante previa a prostatectomía radical, precisamente por esta falta de evidencia (6).

ENFERMEDAD METASTÁSICA HORMONO-NAÍVE

En este caso se recomienda iniciar el tratamiento de privación androgénica como tratamiento estándar. A la hora de elegir qué tratamiento añadir a la privación, en principio parece aconsejable reservar el uso de quimioterapia (docetaxel) para aquellos casos en los que parezca previsible que tenga un mayor beneficio, como podría ser el caso de tumores muy indiferenciados con bajos niveles de PSA. En cualquier caso, no debe olvidarse que la quimioterapia puede iniciarse hasta 120 días después de haber iniciado la privación hormonal, con lo que otra opción es iniciar el tratamiento hormonal y retrasar

el inicio de la quimioterapia 3-4 meses hasta que la situación epidemiológica sea más propicia (7). En el caso de no querer exponer al paciente a un exceso de riesgo de complicaciones infecciosas por la quimioterapia, se puede plantear la adición de abiraterona-prednisona a la privación, ya que es una opción igualmente estándar (8), pero con potenciales ventajas respecto a la quimioterapia en el contexto de la pandemia por COVID-19 (6).

ENFERMEDAD METASTÁSICA RESISTENTE A CASTRACIÓN

Se recomienda valorar cuidadosamente el equilibrio riesgo-beneficio en esta situación, ya que, por un lado, la expectativa de vida en esta fase de la enfermedad es más limitada, pero, por otro, existen varias alternativas terapéuticas con impacto significativo en supervivencia y calidad de vida (9). De forma general, se aconseja evitar el uso de quimioterapia en la medida de lo posible. Si se considera que la quimioterapia es la mejor opción terapéutica, puede valorarse el empleo de profilaxis primaria con factor estimulante de colonias o el empleo de dosis ajustadas, como docetaxel quincenal a 50 mg/m² (10).

CARCINOMA DE VEJIGA-TUMORES UROTELIALES

CARCINOMA VESICAL NO MÚSCULO-INVASIVO (CVNMI)

Los casos de CVNMI de alto riesgo se benefician de tratamiento intravesical, ya que demuestra reducir la recurrencia y la progresión a tumor músculo-invasivo. En el caso concreto del tratamiento con BCG, en aquellos casos sin sospecha de infección COVID-19, se recomienda mantener el esquema estándar de inducción con BCG, aunque podría valorarse, con objeto de reducir la frecuencia de visitas al hospital, no completar estrictamente el tratamiento de mantenimiento. En aquellos casos con sospecha o infección por COVID-19 confirmada, se aconseja individualizar la estrategia en cada caso y, como norma general, no administrar BCG hasta que la infección COVID-19 esté resuelta (11).

CARCINOMA VESICAL MÚSCULO-INVASIVO LOCALIZADO (CVMI)

En esta situación, el tratamiento estándar para los casos T2-4N0M0 se compone de quimioterapia neoadyuvante basada en una combinación con cisplatino seguida de cistoprostatectomía radical (12). De forma general, en esta situación de pandemia por la COVID-19, ante sospecha de CVMI, se recomienda no demorar la confirmación mediante resección transuretral (RTU), así como realizar el estudio de extensión correspondiente. A la hora de seleccionar potenciales candidatos

para un tratamiento quimioterápico neoadyuvante, aparte de los criterios clásicos de elegibilidad para cisplatino (13), se aconseja valorar la posibilidad de un tratamiento conservador de vejiga en pacientes seleccionados con un estadiaje T2N0M0, e incluso valorar omitir la neoadyuvancia en estos pacientes, ya que en estos casos el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante probablemente sea más escaso (6).

En cuanto al tratamiento quimioterápico adyuvante, la recomendación como opción estándar es más dudosa, ya que no existe una evidencia suficientemente robusta como para afirmar que existe un beneficio con esta estrategia. Su uso suele restringirse a pacientes que no hayan recibido quimioterapia neoadyuvante, sean elegibles para cisplatino y presenten tumores avanzados con un alto riesgo de recaída en la pieza de cistectomía (estadio pT3-4 y/o afectación ganglionar) (14). En esta situación de pandemia COVID-19, su empleo queda aun más en entredicho, y se aconseja valorar de forma individual si el riesgo del tratamiento quimioterápico compensa, pero no como una opción estándar (6).

ENFERMEDAD METASTÁSICA

En pacientes sintomáticos o con elevada carga tumoral, se considera en general que el beneficio de un tratamiento quimioterápico, particularmente en aquellos casos elegibles para cisplatino, supera los riesgos, y se recomienda iniciar dicho tratamiento valorando individualmente la profilaxis primaria con factor estimulante de colonias. En pacientes asintomáticos o con escasa carga tumoral, como podría ser el caso de afectación ganglionar escasa o nódulos pulmonares de pequeño tamaño, podría ser prudente demorar el inicio del tratamiento quimioterápico (6). En cuanto al empleo de tratamientos inmunoterápicos, que hoy en día son parte del arsenal terapéutico estándar en esta situación, no hay una clara evidencia de que su uso sea abiertamente perjudicial, y se asocia a menor toxicidad hematológica que la quimioterapia (15,16). Por lo tanto, aunque existe controversia acerca de si uso podría conllevar un mayor riesgo de infección por la COVID-19 o una cierta predisposición a desarrollar formas más graves de la enfermedad, la evidencia disponible actualmente hace que su uso se considere, hasta el momento, seguro en esta situación.

CÁNCER RENAL

ENFERMEDAD LOCALIZADA

En la situación actual, puede considerarse seguro diferir un tratamiento quirúrgico en tumores cT1a (< 4 cm, N0M0), angiomiolipomas > 4 cm y quistes renales Bosniak III (17,18). Esta demora se reduciría

a 3 meses en el caso de tumores cT1b-T2aN0M0 asintomáticos. Para casos con un estadio más avanzado y/o con trombo en cava, se aconseja no demorar el tratamiento quirúrgico más allá de 6 semanas (6).

ENFERMEDAD METASTÁSICA

Independientemente de la pandemia COVID-19, existe controversia a la hora de aconsejar o no la realización de nefrectomía citorreductora en los pacientes con carcinoma renal metastásico, ya que la evidencia apunta a que, sobre todo los casos con características de mal pronóstico, no se benefician de dicha estrategia (19). Por lo tanto, en esta situación debe valorarse aún más la indicación de nefrectomía citorreductora y diferirla en el tiempo si no se considera imprescindible. En cuanto al tratamiento sistémico, existe evidencia de que, en casos de pequeño volumen de enfermedad metastásica, su inicio puede demorarse durante meses sin un impacto negativo en el pronóstico del paciente (20), por lo que, en estos casos, de forma individualizada, pueden ser seguidos de forma estrecha, evitando la toxicidad del tratamiento sistémico y la frecuencia de visitas al hospital que este conlleva.

Por último, en cuanto a la elección de dicho tratamiento sistémico, la evidencia confirma que hoy en día la inmunoterapia forma parte del tratamiento de primera línea de la inmensa mayoría de los pacientes, tanto en forma de doblete de inmunoterapia (21) como combinada con un antiangiogénico (22,23). Aunque puedan existir dudas acerca del papel del tratamiento inmunoterápico en la infección COVID-19, no puede recomendarse de forma general evitar el uso de agentes inmunoterápicos en esta situación, y solo podría aconsejarse valorar, en casos seleccionados, el inicio del tratamiento con un fármaco antiangiogénico (probablemente, en pacientes de riesgo favorable por criterios de Heng) para evitar el riesgo de toxicidad inmunomediada que podría requerir el inicio de un tratamiento inmunosupresor.

TUMORES TESTICULARES

ENFERMEDAD LOCALIZADA-ESTADIO I

En la situación actual de pandemia COVID-19, cobra aun más importancia la estimación del riesgo de recaída de cara a valorar la necesidad de un tratamiento quimioterápico adyuvante. De forma general, en los casos de bajo riesgo, tanto seminomas como no seminomas, se aconseja que sean manejados con vigilancia activa, al igual que previamente a la situación de pandemia COVID-19. Se recomienda, asimismo, restringir el uso de quimioterapia adyuvante a aquellos casos de alto riesgo que no deseen vigilancia activa, con un ciclo de carbo-

platino AUC7 en el caso de los seminomas y un ciclo de BEP en tumores no seminomatosos (6).

ENFERMEDAD AVANZADA

En estos casos no se recomiendan grandes diferencias de manejo respecto a la situación previa a la pandemia COVID-19 dada la alta tasa de curación con quimioterapia incluso en enfermedad con alta carga metastásica. Las únicas recomendaciones que podrían realizarse para adaptarse a la situación actual es evitar en la medida de lo posible la administración de Bleomicina, sobre todo en los casos de buen pronóstico, y valorar la indicación de profilaxis primaria con factor estimulante de colonias para evitar inmunosupresión severa por el tratamiento quimioterápico (24).

Para concluir, en el tratamiento de los tumores urológicos en el contexto de la pandemia COVID-19 rigen principios muy similares a los que se observan en otras neoplasias. Debe demorarse en el tiempo todo aquel procedimiento o tratamiento que no tenga un claro beneficio asociado a corto-medio plazo y que pueda retrasarse sin comprometer razonablemente la seguridad del paciente. Asimismo, existiendo diferentes alternativas terapéuticas en una misma situación, tenderá a escogerse aquella con un menor riesgo de inmunosupresión y/o riesgo de complicaciones en caso de infección por la COVID-19.

Y, por último, deben priorizarse todas aquellas estrategias que tengan un impacto claro e indudable en el pronóstico de los pacientes para no privarles de oportunidades de curación, prolongación de supervivencia y/o mejoría significativa en la calidad de vida.

CORRESPONDENCIA:

Álvaro Pinto Marín
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: alvaro.pinto@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-7.
- Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2020;21:e181.
- Carneiro A, Wroclawski ML, Nahar B, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the urologist's clinical practice in Brazil: a management guideline proposal for low- and middle-income countries during the crisis period. *Int Braz J Urol* 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.04.03
- Ginsburg KB, Curtis GL, Timar RE, et al. Delayed radical prostatectomy is not associated with adverse oncological outcomes: implications for men experiencing surgical delay due to the COVID-19 pandemic. *J Urol* 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1097/JU.0000000000001089
- Tosco L, Laenen A, Briganti A, et al. The survival impact of neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy for treatment of high-risk prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:407-12.
- EAU Rapid Response Group: An organization-wide collaborative effort to adapt the EAU Guidelines recommendations to the COVID-19 era [accessed in May 11th 2020]. Available at <http://uroweb.org>
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60.
- Ingrosso G, Detti B, Scartoni D, et al. Current therapeutic option in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Semin Oncol* 2018;45:303-15.
- Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:117-24.
- Lenfant L, Seisen T, Loriot Y, et al. Adjustments in the use of intravesical instillations of Bacillus Calmette-Guerin for high-risk non-muscle-invasive bladder cancer during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.039
- ABC Meta-analysis collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48:202-6.
- Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2432-8.
- Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on muscle invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol* 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.055
- Kattan J, Kattan C, Assi T. Do checkpoint inhibitors compromise the cancer patient's immunity and increase the vulnerability to COVID-19 infection? *Immunotherapy* 2020;12:351-4.
- Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* 2020;12:269-73.
- Chandrasekar T, Ahmad AE, Fadaak K, et al. Natural history of complex renal cysts: clinical evidence supporting active surveillance. *J Urol* 2018;199:633-40.
- Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, et al. Natural history of renal angiomyolipoma (AML): most patients with large AMLs > 4 cm can be offered active surveillance as an initial management strategy. *Eur Urol* 2016;70:85-90.
- Mejean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:417-27.
- Rini BI, Dorff TB, Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1317-24.
- Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116-27.
- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103-15.
- Mejean A, Roupert M, Rozet F, et al. Recommendations CCAFU on the management of cancers of the urogenital system during an epidemic with coronavirus COVID-19. *Prog Urol* 2020;30:221-31.

Radioterapia en pacientes con COVID-19

G. VÁZQUEZ MASEDO

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La pandemia de SARS-CoV-2 y la difusión de la COVID-19 son una emergencia internacional de salud pública. Los pacientes con cáncer están particularmente expuestos a infecciones y a sus posibles complicaciones. En este contexto, el proceso habitual de toma de decisiones clínicas en radioterapia está revisándose constantemente. Es crucial minimizar los contactos y reducir la complejidad de los tratamientos de radiación cuando sea posible para optimizar la fuerza laboral, manteniendo intacta la efectividad de las intervenciones. La radiación y las modificaciones de la terapia sistémica deben implementarse según las circunstancias locales. Los pacientes con cáncer tienen un grado intrínseco de fragilidad y, por lo tanto, son propensos a complicaciones por la COVID-19.

Se ha informado de que la edad y las comorbilidades son factores de riesgo independientes para un mal resultado durante la infección por COVID-19 y, de manera notable, más de la mitad de los pacientes con cáncer son ancianos y tienen comorbilidades significativas; por lo tanto, es conveniente una evaluación adecuada del riesgo-beneficio de los tratamientos de radioterapia.

Debe prestarse especial atención a la seguridad del paciente. Todos los profesionales de oncología radioterápica (incluyendo médicos, técnicos, físicos y enfermeras) deben recibir la capacitación adecuada y recibir actualizaciones periódicas sobre las características clínicas de la COVID-19, los riesgos de exposición profesional, el uso correcto de los EPIC y las medidas de prevención y protección disponibles.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad coronavirus 2019. COVID-19. Cáncer. Tratamiento radioterápico. Pandemia.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 pandemic and COVID-19 diffusion are an international public health emergency. Cancer patients are particularly exposed to infections and their potential complications. In this context, the usual clinical decision-making process in radiation therapy is being consistently revised. It is crucial to minimize contacts and to reduce the complexity of radiation treatments where possible to optimise the workforce, keeping intact the effectiveness of the interventions. Radiation and systemic therapy modifications should be implemented depending on local circumstances.

Patients with cancer have an intrinsic degree of frailty and therefore are prone to COVID-19 complications. Age and comorbidities have been reported as independent risk factors for poor outcome during COVID-19 infection and, of note, more than half of cancer patients are elderly and have significant comorbidities, hence, an appropriate evaluation of the risk-benefit of radiation therapy treatments is cogent.

Particular attention should be paid to patient safety. All radiation oncology professionals (including physicians, therapists, medical physicists and nurses) must be properly trained and periodically updated about the clinical characteristics of COVID-19, the risks of professional exposure, the correct use of PPE, and the available prevention and protection measures.

KEYWORDS: *Coronavirus disease 2019. COVID-19. Cancer. Radiation therapy. Pandemic.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por SARS-CoV-2, la COVID-19, es una pandemia sin precedentes que ya ha sumado más de 7 millones de casos (7039918) a nivel mundial, con más de 400000 muertes, según lo informado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a 9 de junio de 2020 (1). Se han comunicado en Europa 2303361 casos y 184671 muertes. En América se han comunicado 3366251 casos y 183950 muertes, de los que 1933560 casos y 110220 muertes corresponden a EE. UU. (Tabla I).

En España, según los datos de la Organización Mundial de la Salud, se han comunicado 241717 casos y 27136 muertes (2).

Aunque la situación en Europa está mejorando, a nivel mundial está empeorando.

FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD GRAVE

Desde el comienzo de la epidemia, la edad avanzada se ha identificado como un factor de riesgo importante para la gravedad de la enfermedad (3,4). En Wuhan hubo una clara y considerable correlación entre la edad y las infecciones sintomáticas (susceptibilidad) y los riesgos de resultados fatales (5). Según el Instituto Nacional de Salud de Italia, en un análisis de los primeros 2003 casos de muerte, la edad promedio fue de 80,5 años (IQR 74,3-85,9). Solo 17 (0,8 %) tenían 49 años o menos, y un 87,7 % tenían más de 70 años (6). Más recientemente, otro estudio importante había recalcado la gravedad de la COVID-19 en personas mayores (7). En un brote notificado desde el condado de King/Washington, se observaron un total de 167 casos confirmados en 101 residentes (mediana de 83 años) de un centro de atención a largo plazo en 50 trabajadores de la salud (mediana de 43 años) y 16 visitantes. La tasa de letalidad de los residentes

fue del 33,7 % (34 de 101) y del 0 % entre los trabajadores de la salud.

Además de la edad avanzada, se han evaluado varios factores de riesgo en la pandemia actual. En el estudio clínico más grande hasta la fecha, se han identificado algunas comorbilidades, como la hipertensión, como los principales factores de riesgo de enfermedad grave y muerte (Tabla II).

Otros autores han confirmado una tasa más alta para pacientes con comorbilidades como hipertensión o diabetes. Sin embargo, en el análisis multivariable de pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, ninguna comorbilidad estuvo significativamente asociada con el resultado (8,9).

En otra cohorte retrospectiva de 487 pacientes de COVID-19 en la provincia china de Zhejiang con datos clínicos detallados, los casos graves se dieron también entre mayores y varones. Los casos graves tuvieron una mayor incidencia de hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y neoplasia maligna, y menos exposición a la zona epidémica, pero más familiares infectados. En un análisis multivariable, además de la edad avanzada, el sexo masculino (OR 3,68; IC 95 %, 1,75-7,75, p 0,001) y la presencia de hipertensión (OR 2,71; IC 95 %, 1,32-5,59, p 0,07) se asociaron de forma independiente con enfermedad grave en el ingreso, aparte del ajuste del tiempo de admisión (10). Entre los 1590 pacientes hospitalizados de la China continental, después de ajustarse a la edad y al estado de tabaquismo, la EPOC (relación de riesgo 2,7; IC 95 %, 1,4-5,0), la diabetes (HR 1,6; IC 95 %, 1,03-2,5), la hipertensión (HR 1,6; IC 95 %, 1,1-2,3) y la neoplasia maligna (HR 3,5; IC 95 %, 1,6-7,7) fueron factores de riesgo para llegar incluso a morir (4). Entre los primeros 393 pacientes consecutivos que fueron ingresados en dos hospitales de la ciudad de Nueva York, los pacientes obesos eran más propensos a requerir ventilación mecánica (11).

TABLA I
DATOS DE LA COVID-19 SEGÚN LA OMS A 9 DE JUNIO DE 2020

<i>Globalmente</i>	7039918 casos (108918)	404396 muertes (3539)
<i>África</i>	140498 casos (5086)	3352 muertes (116)
<i>Américas</i>	3366251 casos (54864)	183950 muertes (2146)
<i>Mediterráneo oriental</i>	658614 casos (17185)	14913 muertes (311)
<i>Europa</i>	2303361 casos (16801)	184671 muertes (551)
<i>El sudeste de Asia</i>	378118 casos (13922)	10376 muertes (406)
<i>Pacífico oeste</i>	192335 casos (1060)	7121 muertes (9)

*División por las regiones de la OMS.
En paréntesis, casos nuevos en las últimas 24 horas.*

TABLA II
EDAD Y COMORBOLIDADES EN EL ARTÍCULO DE NEJM (GUAN 2020)

	<i>Todos</i>	<i>Enfermedad grave</i>	<i>No grave</i>
Edad > 65	15,1	27,0	12,9
Edad < 50	56,0	41,7	58,7
No fumadores (nunca)	14,5	22,1	13,1
Fumadores o exfumadores	14,5	22,1	13,1
EPOC (%)	1,1	3,5	0,6
Diabetes (%)	7,4	16,2	5,7
Hipertensión (%)	15,0	23,7	13,4
Enfermedad coronaria (%)	2,5	5,8	1,8
Enfermedad cerebrovascular (%)	1,4	2,3	1,2
Infección por hepatitis B (%)	2,1	0,6	2,4
Cáncer (%)	0,9	1,7	0,8
Enfermedad renal crónica (%)	0,7	1,7	0,5
Inmunodeficiencia (%)	0,2	0	0,2

Como se muestra en la tabla II, hubo una tasa ligeramente mayor de fumadores actuales en pacientes con enfermedad grave. Un metaanálisis de 5 estudios que comprendía 1399 pacientes solo observó una tendencia, pero ninguna asociación significativa entre el tabaquismo activo y la gravedad de la COVID-19 (12). Sin embargo, otros autores han subrayado que los datos actuales no permiten sacar conclusiones sólidas sobre la asociación de la gravedad de la COVID-19 con el tabaquismo (13).

Hasta ahora no hay puntuaciones de riesgo fiables y validadas. El CURB-65 utilizado en la neumonía adquirida por la comunidad no parece ser muy significativo. En un estudio de 208 pacientes, se desarrolló una nueva puntuación para predecir la progresión. Se basa en la edad, comorbilidades, linfocitos y LDH y parece funcionar bastante bien, pero todavía debe ser validado por estudios más grandes (14). Esto también se aplica a otras puntuaciones, a veces incluso más complicadas (15).

Se necesita más investigación sobre el efecto nocivo de las comorbilidades, especialmente con respecto al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La hipertensión, la enfermedad cardiovascular y la diabetes comparten la fisiopatología del SRAA subyacente, que puede ser clínicamente perspicaz. En particular, la actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) está desregulada (aumentada) en la enfermedad cardiovascular (16).

Como la entrada de células SARS-CoV-2 depende de ACE2 (17), el aumento de los niveles de ACE2 puede

aumentar la virulencia del SARS-CoV-2 dentro del pulmón y del corazón.

En el estudio más grande hasta la fecha, de 1590 pacientes con COVID-19, la hipertensión se asoció con un mayor riesgo (24 % frente a 13 %) de la enfermedad grave (4). Sin embargo, la comedición no se registró en este estudio, y varias sociedades médicas y revisiones desaconsejan explícitamente la interrupción de los inhibidores de la ECA (18-20).

Más recientemente, el primer estudio clínico no ha indicado ningún efecto nocivo de los inhibidores del SRAA en COVID-19. Entre 42 de los 417 pacientes ingresados en el hospital de Shenzhen durante el tratamiento antihipertensivo, los pacientes que recibieron estos medicamentos tenían una tasa más baja de enfermedades graves que los que no (5/17 en comparación con 12/25), y una tendencia hacia un nivel más bajo de IL-6 en sangre periférica (21). En otro estudio, los pacientes con inhibidores de la ECA tampoco tenían un mayor riesgo de cursos graves (8).

En un informe del servicio de salud de EE. UU., entre el 1 y el 28 de marzo de 2020, la tasa general de hospitalización asociada a la COVID-19 confirmada por laboratorio fue de 4,6 por 100 000 habitantes; las tasas aumentaron con la edad, con las tasas más altas entre adultos de ≥ 65 años (Fig. 1). Aproximadamente el 90 % de los pacientes hospitalizados identificados a través de COVID-NET tenían una o más afecciones subyacentes, las más frecuentes: obesidad, hipertensión, enfermedad pulmonar crónica, diabetes *mellitus* y enfermedad cardiovascular (22).

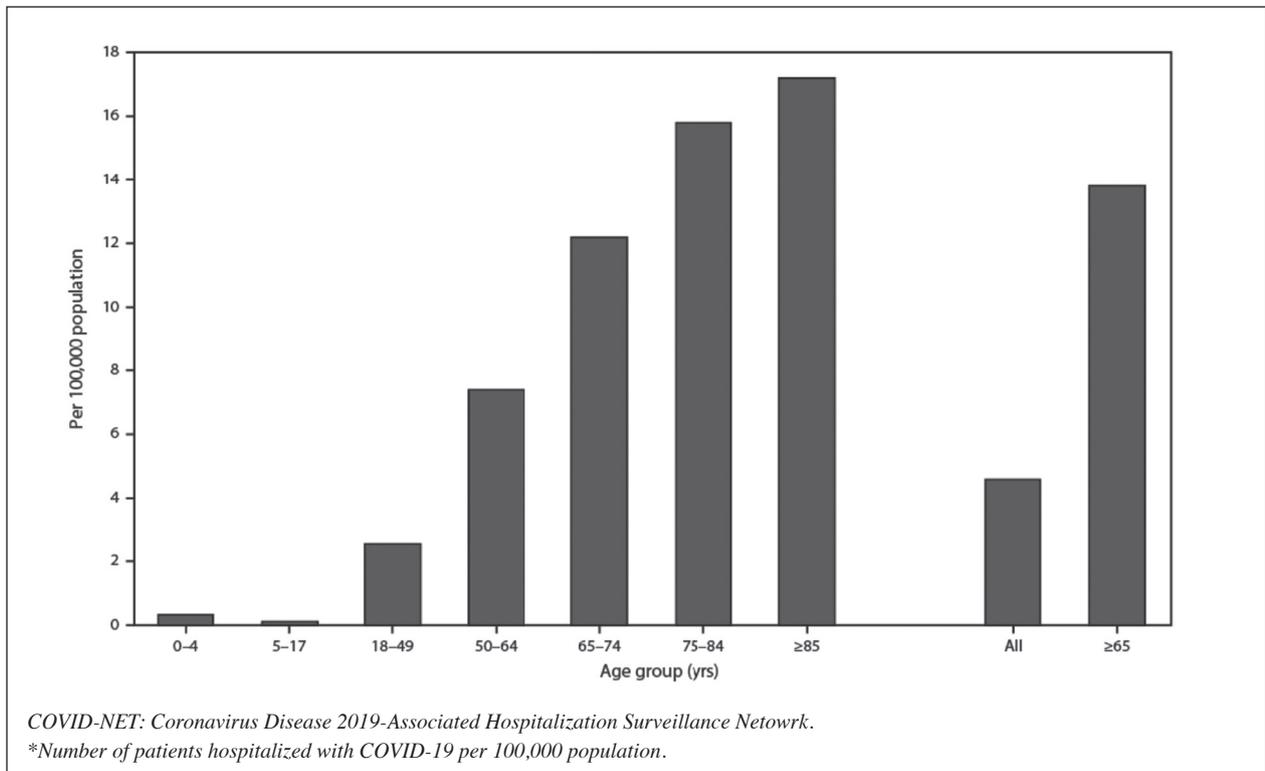


Fig. 1. Laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated hospitalization rates*, by age group-COVID-NET, 14 states. March 1-28, 2020.

Todos los datos sugieren que los adultos en un grupo de edad más avanzado presentan mayores riesgos de morbilidad y mortalidad.

Claramente, con nuestra población cada vez más envejecida, los pacientes con cáncer se encuentran entre este grupo más vulnerable, lo que nos lleva a realizar una serie de consideraciones especiales para la realización de los tratamientos con radioterapia (RT) durante un periodo de pandemia como la causada por la COVID-19.

Algunas de las preguntas que debemos plantearnos como oncólogos radioterápicos y que intentaremos responder en este artículo incluyen: ¿podemos garantizar la calidad del tratamiento RT que le administramos a los pacientes con cáncer y COVID-19 positivos?, ¿cómo debemos proteger de la posible infección a otros pacientes con cáncer y al personal que trabaja en el servicio?, ¿debemos tratar sin demora a todos los pacientes con cáncer y COVID-19 positivo?, ¿qué debemos hacer con los pacientes que se confirman como positivos durante el tratamiento RT?, etc.

GARANTIZAR LA CALIDAD DEL TRATAMIENTO RT QUE LE ADMINISTRAMOS A LOS PACIENTES CON CÁNCER Y COVID-19 POSITIVOS DURANTE LA PANDEMIA

Con el rápido aumento del número de pacientes COVID-19 positivos, se espera que la disponibilidad de recursos sanitarios se haya visto significativamente

comprometida y pueda verse comprometida en el futuro (23-25).

Los departamentos de oncología radioterápica no son inmunes a estos desafíos, especialmente por la limitación de recursos –como la de los EPI– y al riesgo o temor de que la exposición del personal afecte al funcionamiento diario de los departamentos. Por lo tanto, la viabilidad de proporcionar RT garantizada de calidad durante la pandemia se ha puesto en tela de juicio, lo que lleva al tema de este debate.

A continuación, a través de una serie de argumentos, se enfatiza en que la atención del cáncer no puede detenerse y que la RT es parte integral de la atención del cáncer durante la pandemia, que desafortunadamente se espera que dure un periodo prolongado. Como tal, el énfasis de las políticas institucionales debe ser el establecimiento de medidas estrictas de control de infecciones para tratar con seguridad tanto a los pacientes con cáncer COVID-19 positivos como negativos, al tiempo que se garantice la seguridad del personal y de los proveedores necesarios para el mantenimiento adecuado de los equipos de tratamiento.

EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DEBE CONTINUAR DURANTE LA PANDEMIA

Si bien la pandemia ha tenido un impacto en el mundo claramente superior a lo imaginado inicialmente,

el cáncer no puede ignorarse. Según los datos de la OMS, se estima que el cáncer es el causante de la muerte de 9,6 millones de personas al año 2018, lo que representa 1 de cada 6 muertes (26). Esto se traduce en 800000 muertes por mes, un número mucho más alto que la pandemia actual.

La apuesta es alta para los pacientes con cáncer que, en virtud de su estado inmunocomprometido, corren un mayor riesgo de contraer y sufrir complicaciones graves por la COVID-19 (27-30).

Al mismo tiempo, los pacientes tienen una lucha igualmente dura contra el cáncer en sí, que en muchos casos puede ser un problema más urgente. Sin tratamiento, tumores cerebrales de alto grado, tumores de cabeza y cuello, pulmón, esófago, hepato-biliar-pancreático y tumores malignos hematológicos avanzados pueden provocar la muerte en un periodo de pocos meses o con una progresión clínica sintomática grave.

Es posible que estos pacientes no puedan permitirse el lujo de la esperar de 2 a 4 meses, que es el periodo que puede ser necesario para que un país supere el periodo más crítico de la COVID-19.

Los datos históricos respaldan esta necesidad de continuar la atención del cáncer sin interrupción. En un análisis de la Base Nacional de Datos del Cáncer americana para el impacto del desastre de un huracán, la mayor duración del tratamiento RT en pacientes afectados por un desastre de huracán (66,9 frente a 46,2 días; $p < 0,001$) se correlacionó con una supervivencia general significativamente peor (31). El riesgo relativo ajustado de muerte creció con el aumento de la duración de la declaración de desastre. Por todo ello, se considera que el tratamiento del cáncer simplemente debe continuar sin interrupción.

EL TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO, AÚN MÁS IMPORTANTE DURANTE LA PANDEMIA

Muchas pautas oncológicas recomiendan cambios en las prácticas de terapia sistémica y cirugía para minimizar los efectos inmunocomprometidos o agregar comorbilidades que puedan predisponer a complicaciones graves durante la pandemia (32). En un análisis a nivel nacional en China, la quimioterapia o cirugía se correlacionó con un mayor riesgo de eventos clínicamente graves de COVID-19 en pacientes con cáncer que el hecho de no recibir quimioterapia o cirugía (75 % frente a 43 %, $p = 0,0026$) (28). Incidentalmente, la única modalidad de tratamiento que puede administrarse de manera segura con relativamente menos impacto en el sistema inmune sistémico es la radioterapia. Con casi el 50-60 % de los pacientes con cáncer que finalmente necesitan RT en su vida (33,34) en el contexto de quimioterapia y cirugía diferidas, la RT puede desempeñar un papel aún más importante en el tratamiento de muchos tipos de cáncer.

MEDIDAS DE CONTROL DE INFECCIONES EN LOS SERVICIOS DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

La OMS ha emitido consideraciones claves para la seguridad y la salud en el trabajo y la prevención y el control de infecciones para los trabajadores de la salud durante la pandemia (35). La necesidad de usar equipos de protección individual para la administración del tratamiento RT no es un desafío nuevo en los servicios de oncología radioterápica, donde de forma ocasional los pacientes que necesitan que se tomen precauciones de contacto son tratados de forma rutinaria, especialmente en servicios de oncología radioterápica con unidades de hospitalización.

Si se desarrollan y se ponen en marcha las medidas adecuadas de control de infecciones junto al servicio de medicina preventiva, optimizando la seguridad en el flujo de trabajo, la RT puede administrarse de manera segura con menos riesgo de infección para los pacientes y los miembros del personal.

Como normas generales, el uso adecuado de equipos de protección individual por parte del personal y de las medidas de protección adecuadas por parte de los pacientes, así como una evaluación eficaz del paciente/personal en el punto de entrada al hospital, ayudarán a reducir la propagación de la infección entre los pacientes asintomáticos y el personal.

En el Hospital de Cáncer Hubei en Wuhan, múltiples factores, como el uso de zonas de control de infecciones establecidas en el servicio de radioterapia con niveles apropiados de protección, educación del personal y de los pacientes sobre control de infecciones, políticas actualizadas de limpieza y desinfección, controles diarios de síntomas, horario especial de rotación del personal y la eliminación adecuada de desechos permitieron la atención ininterrumpida de RT durante el peor periodo de brote de COVID-19, sin ninguna infección conocida para los pacientes o los miembros del personal (36). Experiencias similares se demostraron durante las epidemias de síndrome respiratorio agudo severo.

En respuesta a la actual pandemia, se publican una serie de pautas que ofrecen recomendaciones para cambios en la práctica clínica con el objetivo de optimizar el uso de los recursos y maximizar la seguridad del paciente y del personal en los servicios de oncología radioterápica (27,37-40). Asimismo, las principales instituciones han publicado recomendaciones sobre la operativa a llevar a cabo en los servicios de oncología radioterápica durante la pandemia.

GARANTIZAR TRATAMIENTOS DE RADIOTERAPIA DE CALIDAD DURANTE LA PANDEMIA

Si bien no se espera que la pandemia tenga un impacto significativo en la capacidad de un servicio de oncología

radioterápica para garantizar la calidad de los tratamientos y la seguridad de los pacientes, así como de los controles de calidad de los equipos de tratamiento, la necesidad de seguir estrictas medidas para prevenir la infección, junto con la ansiedad del personal, el posible riesgo de cometer errores en la administración de los tratamientos radioterápicos es probablemente mayor durante el periodo de pandemia. El uso de gafas y pantallas de protección que se empañan con facilidad, los trajes de protección individual y la tendencia a minimizar el tiempo de contacto con los pacientes son todos ingredientes para posibles errores del personal y de disminución de la atención en la administración del tratamiento, por lo que deben de tomarse las medidas adecuadas para garantizar tratamientos de RT de calidad y minimizar la exposición del personal.

¿ES NECESARIO SELECCIONAR Y RESTRINGIR EL NÚMERO DE PACIENTES QUE PUEDEN RECIBIR RT DURANTE LA PANDEMIA?

La aplicación de una política restrictiva en la elección de pacientes que pueden recibir o no RT durante la pandemia genera múltiples dilemas logísticos y éticos. Las experiencias –por otra parte, anecdóticas– han descrito a pacientes que intentan ocultar sus síntomas o antecedentes de viaje para evitar la interrupción o el retraso de sus tratamientos. Dichos pacientes podrían poner a los miembros del personal y a otros pacientes en un nivel aún mayor de peligro de infección.

Seguir una política abierta que permita el tratamiento continuo de todos los pacientes con cáncer durante el brote de COVID-19, no solo puede mejorar la participación del paciente en las medidas de control de infección, sino que también brinda a los pacientes la oportunidad de recibir una atención óptima contra el cáncer.

También es necesario tener en cuenta el impacto descendente de los retrasos de los tratamientos actuales. Es probable que algunos de los pacientes a los que se retrasa el tratamiento desarrollen progresión del cáncer durante ese periodo intermedio, lo que requerirá tratamientos más intensivos o el uso de modalidades de tratamiento adicionales en el futuro. Esto no solo crea un dilema ético en los pacientes y médicos a la hora de tomar una decisión sobre el retraso del tratamiento, sino que tiene ramificaciones legales, con potenciales reclamaciones por mala praxis. Finalmente, es probable que aplazar los tratamientos ahora provoque una oleada de pacientes con cáncer que necesitan tratamiento en el tiempo pospandémico, lo que generará problemas logísticos adicionales y más retrasos para acomodar la demanda de pacientes en las unidades de tratamiento.

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO DE PACIENTES CON UN CUADRO GRIPAL, PACIENTES EN FASE DE INVESTIGACIÓN Y PACIENTES CON COVID-19 POSITIVO

El desafío es muy importante: para los pacientes que están sufriendo una enfermedad similar a una gripe, para aquellos a los que los servicios médicos están estudiando y se encuentran pendientes de los resultados de las pruebas para detectar la COVID-19 y para pacientes reales con COVID-19 positivo. Esto es aún más relevante en esta pandemia, en la que la gran mayoría de los pacientes pueden ser infecciosos y ser completamente asintomáticos, por lo que es importante tener en cuenta que, si bien desde mi punto de vista hay que realizar el tratamiento de todos los pacientes, son necesarias algunas medidas de triaje durante la pandemia de COVID-19 en cada institución.

Es evidente que la oncología radioterápica es una disciplina de atención interdisciplinaria, con múltiples miembros que trabajan juntos en espacios relativamente reducidos para realizar los tratamientos con RT de forma segura a nuestros pacientes, lo que hace que sea fundamental la protección del personal para, de esta manera, disminuir el riesgo de encontrarnos en una situación en la que la disponibilidad de personal esté significativamente limitada. Algunas medidas que se pueden tomar para disminuir el riesgo de contagio son, por ejemplo, retrasar unos días el inicio del tratamiento para pacientes nuevos COVID-19 +, incluso si son asintomáticos, siempre que por las características del cáncer que sufren se considere que no afectará a su pronóstico, el uso de regímenes hipofraccionados es otro de esos enfoques para proporcionar un tratamiento RT efectivo con el propósito de limitar el número de visitas necesarias, el cumplimiento estricto de los horarios para evitar contactos con otros pacientes en la sala de espera, etc.

Además, en la actualidad, en diferentes servicios de oncología radioterápica, entre ellos el del Hospital Clínico San Carlos (Madrid), están llevándose a cabo ensayos clínicos utilizando dosis bajas de RT torácica completa (irradiación de ambos pulmones) como un tratamiento para limitar, y posiblemente revertir, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que se asocia con la COVID-19 (41).

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA DE PACIENTES CON CÁNCER COVID-19 POSITIVO

Debido a múltiples factores, incluido el estado inmunocomprometido, la asistencia frecuente a hospitales e instalaciones médicas y la necesidad de un contacto frecuente y estrecho con el personal sanitario, los pacientes con cáncer tienen más probabilidades de infectarse con COVID-19 y, más críticamente, en comparación con la población general, tienen un riesgo mucho mayor

de tener un evento grave (ingreso en la UCI, intubación o muerte; 39 % frente a 8 %, $p < 0,001$) (28).

De hecho, el factor más importante que conduce a la morbilidad, como mencionó un estudio chino, es la exposición conocida a una fuente infecciosa (independientemente del tipo de cáncer) (42). Del mismo modo, los datos italianos también señalaron que la edad avanzada, el cáncer y los antecedentes de tabaquismo fueron factores de riesgo de muerte. El 20,3 % de sus muertes por COVID-19 fueron con cáncer activo (43,44).

En ausencia de cualquier vacuna o medicamento comprobado, la prevención y la mitigación son nuestras únicas armas para frenar la propagación del coronavirus y, en consecuencia, prevenir y evitar la muerte para todos en la comunidad, incluidos nuestros pacientes con cáncer y también sus cuidadores.

En la evaluación de cada paciente con cáncer debe dedicarse un tiempo considerable a discutir si los tratamientos pueden posponerse de manera segura de 1 a 2 meses (por ejemplo, un paciente con un craneofaringioma resecaado), si puede iniciarse una terapia alternativa (iniciar terapia hormonal o vigilancia activa para el cáncer de próstata) o puede usarse un programa diferente de radioterapia (SBRT o tratamientos hipofraccionados), independientemente de su estado con la COVID-19. El aplazamiento o el acortamiento de los tratamientos de RT previstos es un equilibrio de beneficios y riesgos de la posible progresión del cáncer frente al aumento de los riesgos y al aumento de la seguridad, tanto para nuestros pacientes como para el personal.

Se escribirá mucho sobre la pandemia, su impacto en la radioterapia y qué medidas de acción son las mejores, pero en el nivel más local cada departamento tendrá que luchar con lo siguiente: ¿podemos continuar tratando a todos los pacientes, incluidos aquellos que son COVID-19 positivos? ¿Como podremos hacerlo? ¿Puede completarse el tratamiento de forma segura para el personal y los pacientes? Aquí están los posibles escenarios:

CONTINUAR EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 POSITIVO CON LA PROGRAMACIÓN Y EL TRATAMIENTO SIN CAMBIOS

Este escenario probablemente es el que mayor riesgo tiene para los otros pacientes oncológicos. No habría límite en el número de pacientes con COVID-19 positivos en tratamiento, y no altera el horario de la programación diaria. En este caso, los tiempos de espera entre pacientes se volverían excesivos y las interrupciones en el horario serían abundantes como consecuencia de aplicar los protocolos de limpieza y de desinfección entre pacientes. Eso significa que cualquier tratamiento de rutina de 15 minutos se incrementaría para llenar al menos una hora, con la consiguiente reducción del número

de pacientes que pueden tratarse, y, además, habría que tener muy en cuenta los posibles riesgos de contaminación entre los pacientes, a pesar de las medidas de higiene si nos disponemos a realizar este procedimiento.

CONTINUAR EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 POSITIVOS, PERO CON MENOR NÚMERO DE SESIONES Y DOSIS MÁS ALTAS POR FRACCIÓN

Es de esperar que si un esquema de hipofraccionamiento que ha sido validado en el servicio es la mejor opción terapéutica para un paciente determinado se haya prescrito independientemente de la pandemia. Este plan de tratamiento no elimina el riesgo para otros pacientes o el personal, ya que los pacientes con COVID-19 positivos aún estarían en tratamiento diariamente. Los esquemas cortos para los tratamientos paliativos no se han adoptado universalmente, y creo que serían la mejor opción, siempre que sea posible desde el punto de vista clínico, como estrategia para acortar la radioterapia para emergencias oncológicas en una situación de pandemia por COVID-19 como la actual (37). Un riesgo mucho mayor sería pasar a esquemas que no han sido clínicamente validados o realizados en un centro de radioterapia; en particular, por ejemplo, cambiar repentinamente el procedimiento para iniciar un régimen de SBRT sin el programa apropiado establecido para control de calidad, márgenes, planificación, restricciones, inmovilización, etc.

CONTINUAR EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19 POSITIVOS CON PATRONES DE FRACCIONAMIENTO SIN CAMBIOS, AGRUPANDO A TODOS LOS PACIENTES AL FINAL DEL TURNO

Tratar a los pacientes dentro del horario de trabajo habitual sería la mejor opción, ya que, por múltiples razones, realizar turnos de trabajo fuera del horario habitual es probablemente el factor de más riesgo para el personal. Para los oncólogos radioterápicos y los TER, ya agotados por el estrés de vivir una vida anormal durante una pandemia, con posibles reducciones de personal debido a la reducción profiláctica de personal, o incluso por enfermedades reales, tener que tratar a los pacientes todos los días durante horas inusuales se convierte en el escenario perfecto para una mayor probabilidad de errores. Por ello, creemos que la situación óptima tanto para los pacientes como para los profesionales es realizar los tratamientos dentro del horario habitual de trabajo y agrupar a los pacientes COVID-19+ al final de la jornada para evitar contagios de otros pacientes y poder realizar adecuadamente los protocolos de limpieza y desinfección.

Sabemos que, en condiciones ideales, el principio rector es hacer todo lo posible para mantener el pro-

grama de irradiación planificado para evitar una repoblación acelerada, pero en la práctica, en medio de un estado de pandemia como el actual, somos pesimistas de que en ocasiones pueda ejecutarse y cumplirse por completo (45).

Los equipos humanos que trabajan en los servicios de oncología radioterápica son complejos en cuanto a la diversidad de profesionales, especializados, altamente capacitados, estrictamente regulados y no son fáciles de reemplazar. La pérdida de cualquier miembro del personal por enfermedad puede provocar importantes trastornos para poder continuar con la actividad asistencial que se requiere, por lo que la protección del personal y su formación para el uso correcto de las medidas de protección es esencial y nunca puede considerarse suficiente. En definitiva, cada centro de oncología radioterápica debe tomar las decisiones individualizadas que sean adecuadas para sus propias necesidades.

CONCLUSIONES

La pandemia por el SARS-CoV-2 y la difusión de la COVID-19 son una emergencia internacional de salud pública. Los pacientes con cáncer están particularmente expuestos a infecciones y a sus posibles complicaciones (28). En este contexto, el proceso habitual de toma de decisiones clínicas en radioterapia está constantemente revisándose (46).

Es crucial minimizar los contactos y reducir la complejidad de los tratamientos de radiación cuanto sea posible para optimizar la fuerza laboral, manteniendo intacta la efectividad de las intervenciones (38). La radioterapia y las modificaciones de la terapia sistémica deben implementarse según las circunstancias locales. Los pacientes con cáncer tienen un grado intrínseco de fragilidad y, por lo tanto, son propensos a complicaciones por la COVID-19. Se ha informado de que la edad y las comorbilidades son factores de riesgo independientes para un mal resultado durante la infección por COVID-19 y, de manera notable, más de la mitad de los pacientes con cáncer son ancianos y tienen comorbilidades significativas (47). Por lo tanto, es conveniente una evaluación adecuada del riesgo-beneficio de los tratamientos de radioterapia. Los casos urgentes y los tratamientos no diferibles (es decir, tumores activos, compresión de la médula espinal, hemorragias potencialmente mortales...) deben iniciarse o continuarse siempre que se cumplan las normas de seguridad de las autoridades locales, tanto para los pacientes como para el personal. En casos no urgentes, la irradiación puede posponerse hasta cierto punto, dependiendo del entorno clínico y de la posibilidad de ofrecer a los pacientes un puente entre las terapias sistémicas. Siempre que el tratamiento radioterápico esté indicado, las técnicas de prescripción de dosis, fraccionamiento y administración

deben adaptarse, reducirse en duración y optimizarse. Un ejemplo oportuno de aplicación de medicina de precisión es la radioterapia del cáncer de mama no metastásico, favoreciendo el hipofraccionamiento moderado, la irradiación parcial de la mama, la optimización del horario y la omisión de la sobreimpresión del lecho tumoral en pacientes adecuadamente seleccionados (48,49). De hecho, se ha implementado una guía internacional práctica que se utilizará durante la pandemia de la COVID-19 en varios países europeos (50).

Aunque los pacientes con cáncer de pulmón generalmente presentan síntomas respiratorios (es decir, tos, disnea...), no parecen tener un mayor riesgo de mortalidad en comparación con otros tipos de cáncer (28). Especialmente en áreas donde la epidemia está aumentando rápidamente, los cirujanos se ven obligados a enfrentar una reducción en la actividad y están refiriendo a un mayor número de pacientes con cáncer de pulmón en estadio temprano operables a radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) (51). Deben preferirse los regímenes secuenciales en pacientes adecuados para la quimiorradiación concurrente, aunque no se han publicado datos sobre inmunoterapia. Por lo tanto, se recomienda un análisis caso por caso de la relación riesgo-beneficio.

Con respecto a los pacientes con gliomas y meningiomas de bajo grado, la radioterapia debe posponerse o incluso omitirse en el posoperatorio. Los pacientes con gliomas de grado alto con déficit neurológico significativo deben revisarse caso por caso para evaluar la idoneidad de la cirugía. Puede omitirse la irradiación en pacientes con glioblastoma metilado > 60 años (52). En cualquier caso, deben considerarse regímenes de hipofraccionamientos moderados y/o ultrahipofraccionados siempre que sea posible (28,49,51,52).

La decisión de comenzar el tratamiento para un paciente con COVID-19 debe basarse en las características biológicas del tumor, la carga de síntomas del paciente y el perfil de seguridad del tratamiento. Si un paciente se infecta durante el tratamiento, la decisión de proceder con él debe basarse en el equilibrio entre el riesgo de progresión del cáncer y la probabilidad de sufrir un síndrome grave de COVID-19.

Debe prestarse especial atención a la seguridad del paciente. La mayoría de las indicaciones disponibles provienen de la OMS, de las autoridades nacionales y de las sociedades de radioterapia y oncología. Incluyen una clasificación precisa para identificar casos positivos o sospechosos, el acceso limitado al departamento de radioterapia (prestando especial atención al respeto del distanciamiento social) y la disponibilidad de dispositivos de desinfección y equipos de protección personal (53).

Todos los profesionales de oncología radioterápica (incluidos los médicos, técnicos, físicos y las enfermeras) deben recibir la capacitación adecuada y actualizar sus conocimientos periódicamente en lo relativo a las características clínicas de la COVID-19, los riesgos

de exposición profesional, el uso correcto del EPIC (equipo de protección individual) y las medidas de prevención y protección disponibles. Es aconsejable minimizar el número de operadores expuestos a pacientes positivos o sospechosos de COVID-19. Por lo tanto, dependiendo de los recursos humanos disponibles, el personal podría dividirse en unidades distintas, específicamente a cargo de los casos positivos de COVID-19.

Para preservar su salud y evitar la transmisión del virus, los profesionales de la salud estrechamente involucrados en el manejo de pacientes con COVID-19 positivos o sospechosos deben usar EPIC de manera adecuada, incluidos los dispositivos de protección respiratoria (preferiblemente mascarillas FFP2 o FFP3), gafas de protección ocular, gorros quirúrgicos, batas resistentes al agua de manga larga, guantes dobles y cubrezapatos.

CORRESPONDENCIA:

Gonzalo Vázquez Masedo
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínico San Carlos
C/ del Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mgonzalomv@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19). 2020 May 30;1-17.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497-506.
3. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55(5):2000547.
4. Wu JT, Leung K, Bushman M, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med* 2020;26(4):506-10.
5. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020 Mar.
6. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med* 2020;382(21):2005-11.
7. Wang Y, Lu X, Li Y, et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(11):1430-4.
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-62.
9. Shi Y, Yu X, Zhao H, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care. BioMed Central* 2020;24(1):108-4.
10. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020;382:2372-4. DOI: 10.1056/NEJMc2010419
11. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Int Med* 2020;75:107-8.
12. Berlin I, Thomas D, Le Faou A-L, et al. COVID-19 and Smoking. *Nicotine & Tobacco Research* 2020. DOI: 10.1093/ntr/ntaa059
13. Ji D, Zhang D, Xu J, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. *Clin Infect Dis* 2020.
14. Gong J, Ou J, Qiu X, et al. A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):833-40. DOI: 10.1093/cid/ciaa443
15. Hanff TC, Harhay MO, Infectious TBC. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. *Clinical Infectious Diseases* 2020.
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell. Cell Press* 2020;181(2):271-8.
17. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiol* 2020.
18. Limbourg FP. Hypertension and RAAS inhibition in times of COVID-19-current recommendations of the European Society of Hypertension. *MMW Fortschr Med* 2020;162(9):67-9.
19. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(17):1653-9.
20. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):757-60.
21. Garg S. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019-COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(15):458-64.
22. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *New Engl J Med* 2020;382(21):2049-55.
23. Mitchell R, Banks C. Emergency departments and the COVID-19 pandemic: making the most of limited resources. *Emerg Med J* 2020;37(5):258-9.
24. Willan J, King AJ, Jeffery K, et al. Challenges for NHS hospitals during COVID-19 epidemic. *BMJ* 2020;368:m1117.
25. World Health Organization (WHO). Cancer key facts. 2018. 2012.
26. Al-Shamsi HO, Alhazzani W, Alhuraiji A, et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an international collaborative group. *Oncologist* 2020;25(6):e936-45.
27. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology* 2020;21(3):335-7.
28. Shankar A, Saini D, Roy S, et al. Cancer Care Delivery Challenges Amidst Coronavirus Disease 19 (COVID-19) Outbreak: Specific Precautions for Cancer Patients and Cancer Care Providers to Prevent Spread. *Asian Pac J Cancer P* 2020;21(3):569-73.
29. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020.
30. Nogueira LM, Sahar L, Efstathiou JA, et al. Association between Declared Hurricane Disasters and Survival of Patients with Lung Cancer Undergoing Radiation Treatment. *JAMA* 2019;322(3):269-71.
31. Burki TK. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Oncology* 2020;21(5):629-30.
32. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, et al. The role of radiotherapy in cancer treatment. *Cancer* 2005;104(6):1129-37.
33. Rosenblatt E, Acuña O, Abdel-Wahab M. The Challenge of Global Radiation Therapy: An IAEA Perspective. *Radiation Oncology Biology* 2015;91(4):687-9.
34. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak: rights, roles and responsibilities of health workers, including key considerations for occupational safety and health: interim... 2020.
35. Wei W, Zheng D, Lei Y, et al. Radiotherapy workflow and protection procedures during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak: Experience of the Hubei Cancer Hospital in Wuhan, China. *Radiotherapy and Oncology* 2020;148:203-10.

36. Yerramilli D, Xu AJ, Gillespie EF, et al. Palliative Radiation Therapy for Oncologic Emergencies in the Setting of COVID-19: Approaches to Balancing Risks and Benefits. *Advances in Radiation Oncology* 2020.
37. Guckenberger M, Belka C, Bezjak A, et al. Practice recommendations for lung cancer radiotherapy during the COVID-19 pandemic: An ESTRO-ASTRO consensus statement. *Radiotherapy and Oncology* 2020;146:223-9.
38. Thomson DJ, Palma D, Guckenberger M, et al. Practice Recommendations for Risk-Adapted Head and Neck Cancer Radiation Therapy during the COVID-19 Pandemic: An ASTRO-ESTRO Consensus Statement. *Radiation Oncology Biology* 2020.
39. Zaorsky NG, Yu JB, McBride SM, et al. Prostate Cancer Radiation Therapy Recommendations in Response to COVID-19. *Advances in Radiation Oncology* 2020.
40. Calabrese EJ, Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J Biol Med* 2013;86(4):555-70.
41. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *The Lancet Oncology* 2020;21(4):e181.
42. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323(18):1775-6.
43. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *The Lancet* 2020;395(10231):1225-8.
44. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of Prolongation of Overall Treatment Time Due To Unplanned Interruptions During Radiotherapy of Different Tumor Sites and Practical Methods for Compensation. *Int J Radiation Oncol Biol Physics* 2007;68(3):654-61.
45. Simcock R, Thomas TV, Estes C, et al. COVID-19: Global radiation oncology's targeted response for pandemic preparedness. *Clin Transl Radiation Oncol* 2020;22:55-68.
46. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-9.
47. Brunt AM, Haviland J, Sydenham M, et al. Fast-Forward phase 3 RCT of 1-week hypofractionated breast radiotherapy: 3-year normal tissue effects. *Keele University. Cancer Research UK*; 2018 Nov 8.
48. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomized controlled trial. *Eur J Cancer* 2015;51(4):451-63.
49. Coles CE, Aristei C, Bliss J, et al. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. *Clin Oncol* 2020;32(5):279-81.
50. Videtic GM, Paulus R, Singh AK, et al. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients with Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(5):1077-84.
51. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2012;13(9):916-26.
52. Krenqli M, Ferrara E, Mastroleo F, et al. Running a Radiation Oncology Department at the time of coronavirus: an Italian experience. *Advances in Radiation Oncology* 2020 Mar 20. DOI: doi.org/10.1016/j.adro.2020.03.003H