

CÁNCER-COVID 19

RECOMENDACIONES DEL INSTITUTO
ALEXANDER FLEMING-FUCA

Abril 2020

Índice

Introducción y generalidades	Pág 2-3
Recomendaciones en tumores onco-hematológicos y COVID 19	Pág 4-11
Recomendaciones en Medicina transfusional y COVID 1919	Pág 11
Recomendaciones en cáncer de mama y COVID 19	Pág 12-13
Recomendaciones en tumores torácicos y COVID 19	Pág 14
Recomendaciones en tumores digestivos y COVID 19	Pág 15-17
Recomendaciones en tumores óseos-partes blandas y COVID 19	Pág 18-20
Recomendaciones en melanoma y COVID 19	Pág 21-25
Recomendaciones en cáncer renal y COVID 19	Pág 26-27
Recomendaciones en tumores de cabeza y cuello y COVID 19	Pág 28
Recomendaciones en tumores de vejiga y COVID 19	Pag 29-31
Recomendaciones en tumores de próstata y COVID 19	Pág 31-32
Recomendaciones en tumores de testículo y pene y COVID 19	Pág 32-33
Recomendaciones en tumores ginecológicos y COVID 19	Pág 34-37
Recomendaciones generales y específicos en radioterapia y COVID 19	Pág 38-42
Recomendaciones generales en el asesoramiento genético para Cáncer	Pág 43-44
Recomendaciones conceptuales en cirugía y COVID 19	Pág 45-46
Recomendaciones de medicina interna, cáncer y COVID 19	Pág 47-48
Recomendaciones para la salud mental en cáncer y COVID 19	Pág 49
Conclusiones	Pag 49-50

INTRODUCCIÓN- GENERALIDADES

COVID-19 y Cáncer

La responsabilidad de brindar los servicios esenciales de cuidado del paciente con cáncer continúa.

Los servicios de atención a pacientes con cáncer no parecerían estar en el frente contra el COVID19, pero la capacidad electiva de nuestro trabajo es esencial. Si bien trabajamos en un centro privado, hay que brindar las mejores soluciones locales protegiendo los recursos para la respuesta al COVID19.

Debido a que los planes de las autoridades deben asegurar el cuidado y los servicios esenciales para la pandemia, probablemente disminuyendo otros servicios en forma temporal, nuestra población blanco debe seguir siendo la prioridad de la institución.

El paciente con antecedentes de cáncer o en tratamiento oncológico está considerado con mayor vulnerabilidad a infecciones virales, aunque los datos de las internaciones en 3 centros de Wuhan por COVID19 evidenciaron solamente que el 3-5% tenía cáncer. Asimismo, se considera dentro de la patología oncológica a subgrupos con mayor fragilidad como aquellos pacientes en tratamientos sistémicos activos (quimioterapia, inmunoterapia, anticuerpos monoclonales, terapias dirigidas), pacientes con leucemias, linfomas, trasplantados y aquellos pacientes tratados con radioterapia o bajo inmunosupresión. Otros factores que contribuyen a mayor riesgo de infección viral es la edad superior a 60 años, antecedentes cardio-vasculares y respiratorios. Las cirugías oncológicas también deben ser consideradas como un riesgo añadido durante la pandemia por COVID19. A mayor número de factores, mayor probabilidad de enfermedad grave ante infección con COVID 19

El **objetivo de las recomendaciones** siguientes es brindar **una orientación** para el médico tratante y **no** reemplaza el criterio del profesional para su decisión ante cada paciente.

Los médicos y pacientes deberán discutir los riesgos de iniciar o continuar su tratamiento balanceando costo-beneficio en el contexto del COVID19.

Entre las medidas generales para reducir el contacto de pacientes y optimizar la capacidad de la fuerza de trabajo se destacan: minimizar las consultas cara a cara, estimular las consultas telefónicas o virtuales, suspender visitas de seguimiento no esenciales, adoptar sistemas de modelos estratificados por riesgo, abastecer a los pacientes adecuada cantidad domiciliaria de medicamentos orales, reducir horas en servicio y de espera, evitar que los pacientes lleguen con gran antelación a las consultas o los procedimientos, seguir acciones y protocolos para aislar a pacientes con sospecha o con COVID19, evitar asistencias no productivas en la estructura, disminuir el trabajo electivo, brindar el soporte adecuado al clínico que se moverá en un ambiente poco familiar, manejo prioritario de la agenda quirúrgica y post-poner consultas o procedimientos en pacientes sin enfermedad activa.

Consideraciones generales para la atención del paciente oncológico:

Si bien no hay evidencia para indicar cuidados especiales en pacientes con tumores de específicos o con tratamientos específicos, en nuestra institución debemos:

- **Adoptar todas las medidas que el Comité de Contingencia Médico Institucional decida e instrumente**
- **Asegurar la atención de los pacientes**, tomando todos los recaudos para proteger a los pacientes de la infección y, en consultas presenciales, realizar triage para detectar síntomas respiratorios previo a la consulta (al menos 24 horas antes)



- **Adaptarse a una nueva rutina que incluya la telemedicina** en pacientes estables y/o con medicación oral
- **Protección adecuada para el personal de salud y administrativo**
- **Focalizar en el tratamiento quirúrgico adecuado**
- **Focalizar en el tratamiento radiante**
- **Focalizar en el soporte general de los pacientes internados y ambulatorios**
- **Articular adecuadamente el circuito del paciente por el servicio de imágenes y laboratorio**
- **Fomentar la interacción con el servicio de hemoterapia**
- **Sostener el tratamiento de salud mental para pacientes, familiares y personal en pandemia**
- **Focalizar en el tratamiento Inmunosupresor**
 - No hay evidencia suficiente que avale cambiar o retrasar el tratamiento con quimioterapia o terapia inmunosupresora. El equilibrio entre el daño potencial de retrasar o interrumpir el tratamiento versus el beneficio potencial de prevenir una infección por COVID 19 es incierto. Las decisiones deberán ser individuales considerando factores como riesgo de recurrencia, número de ciclos (necesarios o faltantes), objetivo del tratamiento (curativo o paliativo), tolerancia y comorbilidades previas del paciente.
 - En situaciones especiales, para pacientes en remisión que están en terapias de mantenimiento, puede ser una opción suspender temporariamente el tratamiento.
 - En algunos pacientes puede considerarse pasar a quimioterapia oral, o terapia hormonal con el objeto de disminuir las visitas a hospital de día o modificar esquemas de ser factibles (de semanales o cada quince días a cada 21 días). En estos casos el médico tiene que estar seguro de no poner en riesgo la eficacia del tratamiento y que el paciente tomará la medicación correctamente y que podrá recibir la provisión de la droga.
 - Considerar el empleo de medicación de potencial aplicación domiciliaria (análogos LHRH, octreotide, modificadores de respuesta ósea, trastuzumab sc) siempre y cuando puedan hacerse con personal entrenado.
 - Usar factores estimulantes de colonias en pacientes con esquemas con riesgo de neutropenia
 - Considerar la exclusión de tratamientos adyuvantes donde el beneficio potencial es bajo y a expensas de elevada toxicidad y riesgos en período de pandemia.
 - Considerar los tratamientos con esteroides como factores de riesgo durante la pandemia por COVID19.

La extrapolación de datos de países afectados por el COVID19 facilita la proyección local. El **aislamiento social obligatorio y preventivo debe ser la base** para minimizar la difusión del virus. Las realidades de este fenómeno dinámico nos obligan a realizar consideraciones sobre una patología prevalente y de elevada mortalidad como el cáncer, foco de nuestro trabajo cotidiano.

Cabe aclarar que la situación económica de nuestro país es una variable a considerar cuando se trata de discutir guías de tratamientos, prestaciones, % de ocupación de camas, respiradores, especialistas e infraestructura, entre otras.

La realización de estas guías se basó en la experiencia institucional de todos los especialistas involucrados en áreas específicas y generales de atención de pacientes con cáncer, adaptando distintas normativas globales con un soporte científico creciente.

Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con tumores onco-hematológicos en pandemia COVID 19



A- Linfomas

1. Postergar los controles clínicos y de imágenes de los pacientes que se encuentren en respuesta y en período de vigilancia.
2. En cuanto a los pacientes en tratamiento activo actual, la conducta se adecuará al subtipo histológico:

Linfomas agresivos B y Linfomas T:

- Iniciar o continuar con el tratamiento de inmunoterapia estándar planificado, optimizando el uso de factores estimulantes de colonias a fin de evitar períodos prolongados de neutropenia.
- Realizar las consolidaciones con TAMO, en los casos que esté indicado, pero NO realizar o intentar retrasar los trasplantes alogénicos durante la pandemia.

Linfomas indolentes

- Evaluar exhaustivamente la necesidad de inicio de tratamiento considerando los criterios GELF, retrasando el inicio de tratamiento en la medida que sea posible.
- Mantener el tratamiento activo que ya hubiese sido iniciado.
- Intentar suspender o aumentar el intervalo entre las dosis del tratamiento de mantenimiento con Rituximab, sobre todo en aquellos pacientes que estén en remisión completa. En aquellos donde se decida por el status de enfermedad continuar con mantenimiento, optar por la formulación SC a fin de acortar el tiempo de permanencia del paciente en el hospital de día.

Linfoma de Hodgkin

- Mantener el tratamiento activo que ya hubiese sido iniciado, ya sea primera línea o rescate.
- Realizar TAMO en el caso que estuviera indicado.
- Evitar o retrasar el trasplante alogénico.

Linfoma del manto

- Mantener el tratamiento activo que ya hubiese sido iniciado, optimizando el uso de factores estimulantes de colonias a fin de evitar períodos prolongados de neutropenia.
- Evaluar en cada caso individual la suspensión del TAMO como consolidación en primera línea, especialmente en aquellos pacientes que hayan recibido en inducción esquemas con dosis altas de citarabina. En esos pacientes considerar mantenimiento con Rituximab.
- Considerar suspensión o aumento del intervalo entre las dosis del mantenimiento con Rituximab post TAMO o en pacientes no candidatos a TAMO.
- No realizar trasplante alogénico.

B- Leucemias agudas

Generalidades:

- Se recomienda que todos los pacientes tengan un hisopado para COVID-19 antes del inicio del tratamiento, y si son positivos, retrasar su inicio hasta resolver la infección.

- Dada la gravedad de la patología, comenzar con el tratamiento lo antes posible, sin reparar en cambios en la intensidad del mismo si la intención es curativa (quimioterapia de inducción, consolidación, trasplante de médula ósea y/o mantenimiento), a diferencia de lo que puede pasar en otras patologías (mieloma, LLC, linfomas de bajo grado) en que muchas veces los pacientes pueden quedar en observación estricta o con algún tratamiento sintomático hasta el inicio del específico.

- En pacientes con leucemia aguda en donde la intención no es curativa (añosos) priorizar algún tratamiento ambulatorio (hipometilantes sobre quimioterapia) o administración de las drogas incluso en

su domicilio, con preparación de la misma realizada por personal de salud calificado, por ejemplo, administración de vincristina, citarabina subcutánea

- Promover la donación de sangre y plaquetas de familiares y allegados ya que la falta de hemocomponentes es un obstáculo para el correcto soporte.

- Optimizar el uso de factores estimulantes de colonias para disminuir los períodos de neutropenia durante el tratamiento.

- En pacientes que ya se infectaron, pero que pertenecen al grupo de tratamiento intensivo (con intención de curación) , se recomienda continuar con el tratamiento, fortaleciendo las medidas de soporte clínico y preventivo del personal de salud.

Medidas particulares según el tipo de leucemia:

- En leucemia linfoblástica, aguda (LLA) se puede comenzar con la profilaxis o tratamiento de la enfermedad del SNC con quimioterapia intratecal si es que el cuadro clínico permite retrasar la quimioterapia sistémica por sospecha o confirmación de COVID-19

- El manejo de los corticoides es controversial en LLA. Se sugiere limitar su uso, por ejemplo, no usarlos como antieméticos teniendo en cuenta que se dispone de otros fármacos con la misma función

- En leucemia mieloide aguda (LMA) tener en cuenta las drogas que inhiben la vía del CYP3, como venetoclax o gilteritinib, ya que producen prolongación del QT.

- Testear COVID-19 antes de cada ciclo de consolidación, y siempre y cuando la enfermedad lo permita, acortando los ciclos habituales a la mitad en algunos casos.

- Sólo en casos muy seleccionados, se podría evaluar realización inducción con ATRA monoterapia (+/- citorreducción con hidroxiurea o citarabina bajas dosis) en leucemia promielocítica aguda, sino realizar el tratamiento estándar según el riesgo al diagnóstico.

C- Leucemia Linfática Crónica

Introducción

Los pacientes con LLC son pacientes que portan una marcada inmunosupresión, presentan alteración importante tanto de su inmunidad innata como adaptativa, déficit de funcionalidad T, B , hipogammaglobulinemia, en algunos casos severa, lo que condiciona que las infecciones sigan siendo la causa mas importante de morbimortalidad independiente de si reciban o no tto de su enfermedad de base. Son estos pacientes especialmente susceptibles a infecciones, bacterianas, micóticas, virales como neumococo, HZV, HSV, influenza entre otros.

Los tratamientos actuales que incluyen quimioterapia con agentes alquilantes, análogos de purina, inmunoterapia Anti CD20, y terapias dirigidas como inhibidores de BTK o BCL2, pueden exacerbar en mayor o menor medida la condición de inmunosupresión, y requieren medidas de profilaxis de inmunización activa, uso profiláctico de antibióticos, antivirales, y/o infusión de gammaglobulinas cuando esta indicado.

Aunque carecemos de evidencia sustentable, respecto al comportamiento de la LLC en contexto de COVID 19, . Hay reportado un caso de un paciente con LLC que demostró un retraso inusual en la aparición de los síntomas, con un periodo de incubación de 24 días, lo que alerta en este sentido. Datos recientes aportan información a favor de la susceptibilidad significativamente mayor de la población con cáncer al contagio de COVID19, como así también la posibilidad de presentar formas severas de la misma, en el caso de LLC, se trata incluso de una población vulnerable cuya mediana de edad al diagnóstico coincide con la mediana de edad de riesgo, y portadores de otras comorbilidades que pueden sumar riesgo para formas mas severas de infecciones por COVID-19.

Objetivos

- Minimizar riesgo de contagio nosocomial.
- En pacientes con indicación de tratamiento activo, mantener beneficio del tratamiento anti leucemia.



- Minimizar eventuales complicaciones del tratamiento o de la enfermedad.

Conductas en todos los pacientes:

- Insistir en medidas de aislamiento y educar en autotriage a los pacientes.
- Limitar la concurrencia presencial a consultas, virando a atención telefónica en la medida de lo posible.
- En el caso de síntomas compatibles con COVID-19 favorecer el testeo activo.
- Monitorear Plan de inmunización activo:
 - Vacuna antigripal anual,
 - Actualizar vacunación antineumococcica en aquellos casos que hubiera que completar esquemas o iniciar esquema de inmunización rápida de inmunosuprimido.
- Inmunización pasiva: evaluar en los pacientes con criterio de administración de gammaglobulinas endovenosa, (debido a hipogammaglobulinemia marcada con infecciones activas, severas o a repetición), la posibilidad de espaciar los intervalos de administración, cada 6 a 8 semanas, con target de Ig G de 400-500mg/dl.
- Optimizar cumplimiento de profilaxis antiviral herpética en aquellos casos que tengan indicación con aciclovir 800 mg/día.

Pacientes en Tratamiento

- Pacientes que requieren Inicio de TTO: Priorizar tto en los pacientes con criterio de inicio de tratamiento inmediato, en el resto de los pacientes con criterios de progresión o LLC activa diferir el tratamiento en la medida de lo posible.
- Pacientes cursando en TTO: Diferir /interrumpir en la medida de lo posible el tratamiento con anticuerpos monoclonales.
- En todos los casos:
 - considerar optar por esquemas de tratamiento anti LLC de administración oral, de baja complejidad en numero de visitas a la institución.
 - En caso de síntomas de infección COVID-19, o riesgo de exposición por contacto con caso confirmado, considerar testeo activo para favorecer el inicio temprano de tratamiento, y minimizar complicaciones.
 - En el caso de pacientes que presenten infección confirmada por COVID-19 e inicien tratamiento antiviral monitorear interacciones medicamentosas: ibrutinib, venetoclax deben interrumpirse si se opta tto con lopinavir/ritonavir por sus interacciones, y no hay descrita interacción concomitante de estos fármacos con hidroxicloroquina. Hay consenso en la interrupción del tto con anticuerpos monoclonales anti CD20.

D- Mieloma y otras gamapatías

- Limitar las visitas al instituto.
- Diferir estudios por imágenes y biopsias de MO en pacientes asintomáticos o con buena respuesta.
- No iniciar tratamiento en mieloma indolente cualquiera sea el riesgo de progresión
- No retrasar o suspender tratamientos en pacientes con mieloma sintomático
- Realizar telemedicina: consultas telefónicas o video llamadas para seguimiento siempre que sea posible

Pacientes jóvenes candidatos a trasplante

- Diferir el proceso de trasplante incluyendo la colecta y criopreservación para pacientes con MM diagnosticados recientemente.
- Si el paciente ya está en el proceso de colecta se sugiere continuar, pero se sugiere no proceder con el trasplante de forma inmediata.
- Se sugiere de ser posible 6 a 8 ciclos de tratamiento inducción VTD o VRd



- Realizar Bortezomib en forma SC y semanal y dosis reducida de Dexametasona.
- Mantenimiento con lenalidomida sin corticoides.

Pacientes No candidatos a trasplante

- Pacientes APTOS: Esquemas triples, se sugiere la combinación con IP oral (ixazomib) si no fuese posible, se recomienda bortezomib SC semanal. Lenalidomida con ajuste a 15 mg y dosis bajas de Dexametasona.
Realizar 8 a 12 ciclos seguido de terapia continua con lenalidomida.
- Pacientes **vulnerables y frágiles**: Esquemas Dobles y de forma oral. Discontinuar la dexametasona lo antes posible.

Pacientes en recaída

- o **Bioquímica**: Se sugiere siempre diferir el inicio de tratamiento a la presencia de progresión clínica.
 - o **Clínica**: Se sugiere inicio de tratamiento inmediato. De preferencia, optar por los esquemas menos inmunosupresores y priorizar los de vía oral.
- Considerar esquemas puente hasta la resolución de la pandemia.
 - Evitar esquemas que induzcan citopenias, para limitar el requerimiento transfusional.
 - Disminuir la frecuencia de la administración endovenosa de los esquemas.
 - Suspender dexametasona en pacientes que están avanzados en su tratamiento y que muestran buena respuesta.
 - Daratumumab no suspender. Pasar a la administración mensual lo antes posible.

Tratamiento de soporte (pamidronato, zolendronato, denosumab)

Se sugiere la interrupción temporal del tratamiento de soporte en MM con la consideración de reiniciarlo cuando sea posible. Cuando no sea posible suspenderlo se sugiere la aplicación trimestral.

Vacunación

Recomendar la vacunación antigripal y antineumocócica y corroborar esquema de vacunación post-TPH.

RECOMENDACIONES EN TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS Y COVID19

Al igual que con epidemias virales similares de origen zoonótico en años recientes, como el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS), el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)-CoV, la nueva cepa de coronavirus SARS-CoV-2 parece ocasionar una infección más grave con resultados potencialmente mortales en pacientes de edad avanzada y pacientes con comorbilidades subyacentes.

COVID-19 fue declarada una pandemia el 19 de marzo de 2020, con un rápido aumento del número de casos en muchos países de Europa y otros lugares. La presión sobre el sistema de salud es muy alto en varios países y un número creciente de personal sanitario infectado está siendo reportado.

El período de incubación (tiempo desde la exposición al desarrollo de los síntomas) oscila entre 2-14 días.

Debido a la rápida propagación del virus, la circulación viral local en áreas de nuestro país, el desarrollo de enfermedad severa y mayor mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, es necesario tomar medidas estrictas para el manejo de pacientes y donantes en el contexto del TPH (Trasplante Hematopoyético).

Estas medidas son dinámicas y en este escenario debemos considerar:

1. TPH autólogo y alogénico
2. Receptor
3. Donante (IAF es Centro de Colecta de DNR del Registro Argentino, por lo tanto realizamos colectas de CPH de donantes emparentados a pacientes de IAF y DNR de diferentes provincias del país, para pacientes ajenos a la Institución,)
4. Ambiente lo más seguro posible para procedimiento de colectas de CPH tanto SP (aféresis) como MO (quirófano)

5. Internación en UTH (Unidad de Trasplante Hematopoyetico)

Como principio básico consideramos que evitar la exposición al adherirse a los procedimientos de higiene recomendados, el aislamiento de las personas infectadas con SARS-CoV-2 y el distanciamiento social son las únicas estrategias de prevención

Si la circulación de COVID-19 se presume que va a ser alta en la comunidad, para determinadas condiciones podría diferirse el TCPH, en caso que la enfermedad lo permita.

Como en todo paciente con infección viral respiratoria considerar junto con el médico de cabecera el balance riesgo/ beneficio del momento para el trasplante.

- Como trabajamos en estas medidas?

Nos basamos en Guía Nacional (conjunta SAH-SADI-INCUCAI), guidelines EBMT, ASBMT, ASH y sus actualizaciones. También consideramos y realizamos muchos webinars de los diferentes grupos de Trasplante del mundo.

PERÍODO DE EVALUACIÓN PARA TRASPLANTE PACIENTE/DONANTE

- Durante el período de evaluación para un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico el donante tendrá que seguir todas las medidas recomendadas para reducir la posibilidad de infección por Coronavirus, ya que si esto ocurre, el trasplante deberá posponerse.
- Considerar al donante haploidéntico como prioritario en aquellos pacientes cuyo DNR no pueda ser colectado o que carezcan de un DNR del registro argentino, y que el TCPH no pueda posponerse.
- Se sugiere la elección de CPH de sangre periférica por sobre la colecta de médula ósea con el fin de no utilizar recursos críticos en el contexto de la pandemia (quirófano, intubación, hemocomponentes). Siempre y cuando la patología del paciente lo permita. Si se define CPH de médula ósea, se deben tomar todas las medidas de seguridad antes y durante el ingreso a quirófano.
- La criopreservación del producto de CPH será una decisión de cada unidad de TCPH según el criterio médico y el riesgo de contagio por COVID-19.

A- CANDIDATOS A TCPH Y TERAPIA CELULAR

Se sugiere el testeo para SARS-CoV 2, por técnica de PCR en muestra respiratoria, de los candidatos a TCPH (auto y alogénico) y terapias celulares previo al régimen de acondicionamiento independientemente de la presencia de síntomas.

El objetivo del testeo de SARS-CoV 2 previo al trasplante es detectar pacientes en período de incubación o confirmar un caso asintomático, evitando de esta forma exponer al paciente a complicaciones serias así como evitar la transmisión dentro de la Unidad.

ESCENARIO 1-Candidatos a TCPH y los candidatos a terapia celular que presenten

SÍNTOMAS de infección aguda del tracto respiratorio deberán ser testeados para virus respiratorios por PCR y para SARS-CoV- 2.0 por PCR.

- A. **PCR SARS-CoV 2 es negativa:** debe quedar en aislamiento social (cuarentena) por 14 días y repetir PCR para SARS-CoV- 2.0 entre 7-14 días posteriores al inicio de los síntomas. En caso de ser ambas negativas y el paciente estar asintomático entonces podrá ser candidato a TCHP y terapia celular.
- B. **PCR SARS- CoV- 2 es positiva:** en muestras respiratorias: el trasplante o la terapia celular deberán diferirse hasta que el paciente este asintomático y por lo menos 2 estudios por PCR

sean negativos tomados con una semana de diferencia (idealmente 28 días desde el inicio de los síntomas considerando que existen casos con excreción prolongada).

Guías de EBMT sugieren según ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) que estos pacientes deben ser diferidos por al menos tres meses. Sin embargo, esto no siempre es posible debido al riesgo de enfermedad subyacente. Por lo tanto, en pacientes con enfermedad de alto riesgo, el TPH debe ser diferido hasta que el paciente esté asintomático y tenga dos PCR negativas por lo menos, con una semana de diferencia (aplazamiento de 14 días mínimo). En pacientes con enfermedad de bajo riesgo, se recomienda un aplazamiento de HCT de tres meses.

- C. Independientemente del resultado de PCR **SARS- CoV- 2**, el panel viral deberá analizarse y tomar la conducta habitual para el hallazgo.

ESCENARIO 2- Candidatos a TCPH o terapias celulares que han tenido CONTACTO ESTRECHO con casos confirmados de SARS-CoV- 2:

- A. El Trasplante deberá **diferirse idealmente 21 días** desde el último contacto o según criterio médico en enfermedad hematológica de alto riesgo.
- B. Los pacientes deben ser monitorizados de cerca para evaluar el desarrollo de síntomas de infección. Aunque se encuentren **asintomáticos requerirán un control con dos PCR** consecutivas negativas tomadas separadas por una semana.

En casos de que COVID 19 se diagnostique en un paciente durante la etapa de internación del trasplante se recomienda no alojarlo en habitación con presión positiva ya que la misma favorecería dispersión viral fuera de ella. Cualquiera sea la etapa del TPH en la que se encuentre el paciente

CONSIDERACIONES EN PACIENTES SINTOMATICOS

En el caso de un paciente sintomático, considerarlo como caso sospechoso siguiendo las recomendaciones del MSN e Institucionales, y efectuar el diagnóstico realizando determinaciones de PCR en muestra respiratoria para virus respiratorios y para SARS- CoV-2, e imagen pulmonar (preferentemente TC tórax sin contraste).

Si se detecta SARS -CoV-2 en tracto respiratorio superior **realizar imagen de tórax (TC sin contraste preferentemente).**

- a) Si la TC de tórax es normal y el paciente tiene mínimos síntomas (rinorrea, odinofagia, etc.), no se recomienda tratamiento, pero considerarlo si los síntomas progresan.
- b) Si la imagen de tórax es anormal y/o hay síntomas del tracto respiratorio inferior considerar tratamiento.
- c) Si se detecta en BAL SARS-Cov-2, considerar tratamiento.

BAL: no es recomendado si hay un test positivo para SARS- CoV-2 por hisopado nasofaríngeo por el riesgo de transmisión a los trabajadores de la salud a menos que se sospeche una co - infección o en pacientes en los que esté clínicamente indicado.

TRATAMIENTO

No existen drogas aprobadas para el tratamiento pero se han realizado estudios con drogas durante brotes por otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) que han demostrado cierto beneficio, si bien no hay datos concluyentes. Varias drogas han sido evaluadas como lopinavir/ritonavir, ribavirina, hidroxicloroquina, interferón alfa y beta, tocilizumab. Otras drogas están en fase III de investigación como remdesivir, favipiravir.

Se deberá individualizar en cada caso la indicación de tratamiento en pacientes sintomáticos y el esquema a indicar. Se recomienda decidirlo en forma conjunta entre Hematología e Infectología.

Considerar y no olvidar las complicaciones infecciosas y no infecciosas que el paciente que recibió un TPH, puede desarrollar. Evaluando diagnóstico y tratamiento de las mismas en forma rápida y adecuada. Siendo un paciente ambulatorio o internado. Dando aviso en forma Urgente al Hematólogo a cargo.



B. DONANTES

Diferentes comunicaciones han demostrado que SARS-Cov-2 se ha detectado en la sangre pero no hay información de la cinética y si esto se asociaría con mayor gravedad de la enfermedad. La Asociación Americana de Bancos de Sangre en sus guías no recomienda el testeo para SARS-CoV-2 en productos de la sangre y las guías de la FDA recomiendan considerar la exposición del donante a la infección. Considerar la historia en los 28 días previos a la donación.

- A. Se sugiere posponer el trasplante en aquellos pacientes que su enfermedad lo permita
- B. Se sugiere el testeo para SARS-CoV 2, por técnica de PCR en muestra respiratoria para los donantes, previo al inicio del acondicionamiento del paciente, independientemente de la presencia de síntomas.

Considerar realizar testeo para SARS-CoV 2 antes de la movilización de CPH SP:

ESCENARIO 1: el donante se realizó testeo para SARS-CoV 2 previamente y es negativo y cumplió medidas de aislamiento desde el testeo hasta la colecta. Realizar el procedimiento de colecta como habitualmente. Se sugiere uso de barbijo tanto donante como personal que realiza el procedimiento de aféresis.

ESCENARIO 2: el donante se realiza el testeo para SARS-CoV 2 el mismo día de la colecta. **Considerarlo como sospechoso hasta resultado de la PCR** (el personal de salud debe usar EPP adecuada y completa). Recordar que el procedimiento de aféresis se extiende por varias horas y el personal de salud toma estrecho contacto con el donante. El mismo y su acompañante deben usar barbijo en forma permanente, acompañante podrá ingresar a las áreas permitidas por la Institución y respetar que es solo uno.

ESCENARIO 3: colecta de CPH MO en quirófano. El donante deberá tener testeo para SARS-CoV 2 previamente y ser negativo y cumplir medidas de aislamiento desde el testeo hasta la colecta. Si la colecta es con estimulación con GCSF, deberá tener testeo por PCR previo a la movilización también.

ESCENARIO 4: En el caso de los donantes asintomáticos que no puedan testearse se recomienda que posterior a la colecta, se criopreserven las células y mantengan en cuarentena por 28 días a la espera de la evolución clínica del donante. Esta alternativa considerarla como última opción, ya que existe faltante de DMSO (la sustancia que se requiere para la criopreservación). Para manejo de donante considerarlo como sospechoso y usar EPP adecuada. Este caso NO se recolectará en quirófano bajo ningún punto de vista.

- C. Los donantes dentro de los 28 días anteriores a la donación deben practicar una buena higiene y evitar lugares con mucha gente y grandes grupos.
- D. En todos los casos se recomienda un seguimiento de los donantes con una encuesta dirigida a evaluar la posible aparición de signos y síntomas de la infección
- E. Disponer en la Institución de un lugar adecuado y lo más seguro posible para realizar el procedimiento de aféresis.
- F. **Donante con SARS-CoV- 2 detectado en muestras respiratorias considerar no seleccionarlo como donante.** Sólo en caso de urgencia y si no se cuenta con otro donante quedará a consideración del Centro de Trasplante (CT).

Podría volver a ser elegido si no tuvo historia de infección respiratoria severa, hallan transcurrido 28 días desde la resolución de los síntomas y se hayan realizado muestras respiratorias para SARS-CoV-2, con 2 PCR negativas. De todos modos, la elección del donante queda a cargo del CT.

En caso de ser un DNR para un paciente ajeno a IAF, deberá cumplir con las normativas de la Institución.

- G. **Donante que tuvo Contacto Estrecho con personas con COVID-19, se debe excluir de la donación por 28 días.**

En circunstancias especiales podrá considerarse como donante si las muestras respiratorias son negativas para SARS-CoV-2 debiendo contar con 2 PCR separadas por una semana y si el donante se encuentra asintomático. El donante debe ser monitoreado para la aparición de síntomas.

En la actualidad no se puede determinar cuál es el mejor momento entre la recolección, criopreservación y el inicio del régimen de acondicionamiento.

Se estima que el riesgo de transmisión viral por CPH es muy bajo, la FDA no ha reportado casos de COVID-19 por transfusiones, hasta ahora.

C. INTERNACION EN UTH

Medidas a adoptar para el manejo en la Unidad de Trasplante Hematopoyetico. Ver Plan de Contingencia del Servicio de Hematología y UTH.

Resaltamos las siguientes:

- 1- Las visitas deben estar restringidas lo más posible. Aquellas permitidas deben cumplir con las medidas Institucionales de uso de barbijo, camisolín, cofia, botas descartables e higiene de manos. Elementos personales no ingresaran a la habitación. Las visitas deberán adaptarse y cumplir las normativas vigentes de la Institución.
- 2- El personal con síntomas respiratorios debe quedarse en casa. Las pruebas del personal deben hacerse de acuerdo con las directrices nacionales y locales. El personal médico de la UTH realiza turnos rotativos y proponemos testeo por PCR SARS-CoV-2 en forma semanal para todo el personal de salud de la UTH que tiene contacto estrecho con el paciente (médico, enfermero y mucama).
- 3- Las visitas médicas y del resto del personal de salud que no son críticas deben diferirse o ser sustituidas con telemedicina si se considera apropiado y factible (ej interconsultores, nutricionistas, extraccionistas)
- 4- La capacitación del personal en los procedimientos adecuados ES CRITICA en esta área ¡!! Recordar que enfermería tiene periodos muy prolongados de contacto estrecho con el paciente.

Recomendaciones del servicio de medicina transfusional y criopreservación en cáncer y pandemia COVID 19

- Reforzar la comunicación con los profesionales que indican las transfusiones de sangre de modo de propiciar el uso apropiado de los componentes de la sangre, en casos debidamente justificados.
- Disminuir la afluencia de los pacientes a la Institución para realizar transfusiones ambulatorias, esto es utilizar criterios restrictivos transfusionales, priorizando la seguridad del paciente y la menor exposición.
- Establecer estrategias de captación de donantes voluntarios en el contexto de la pandemia, para asegurar un stock adecuado de hemocomponentes.
- Trabajar en equipo con las distintas Áreas, para dar seguridad a los pacientes en cuanto al tratamiento recibido o en curso, y bajar los niveles de ansiedad en cuanto a la evolución de la enfermedad, tratamiento médico y transfusiones a realizar.
- Hoy más que nunca debemos reforzar el dialogo entre todos los actores, unificar criterios, establecer canales de comunicación para dar el mismo mensaje a los pacientes.
- Trabajar con el personal Técnico y Medico del Servicio de Hemoterapia y reforzar las medidas de bioseguridad y aislamiento en el actuar con los pacientes Onco-Hematológicos, población especialmente vulnerable.

Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en pandemia COVID 19

A. CIRUGÍA

Se sugiere realizar los tratamientos convencionales que han demostrado ser efectivos considerando la disponibilidad de quirófanos e insumos en pacientes con diagnóstico reciente o confirmado de cáncer de mama o recurrencias loco-regionales con indicación de cirugía.

Diferir por al menos 3 meses:



- Cirugía de patología benigna
- Reconstrucción diferida o segundo tiempo de reconstrucción
- Cirugías reductoras de riesgo

A1. CDIS:

- Sin sospecha de invasión
 1. RH positivos comenzar con HT por 3 a 5 meses y reevaluar
 2. RH negativos con bajo volumen de enfermedad: conducta expectante, control cada 3 meses y cirugía al finalizar la pandemia
- Si existe sospecha de invasión o es posible de mastectomía por la extensión, realizar la cirugía o conducta expectante y control mensual para evaluar progresión

A2. Triple negativo / Her 2 positivo:

- T2 N0-3 M0 o T0-4 N1-3 M0, comenzar con QT neoadyuvante
- T1 N0 M0 cirugía a menos que se decida lo contrario en comité multidisciplinario

A3. Post QT neoadyuvante:

Realizar la cirugía al finalizar la QT neoadyuvante.

A4. Reconstrucción mamaria:

- Considerar diferir las Reconstrucciones mamarias inmediatas u otro procedimiento Oncoplástico salvo situaciones excepcionales de necesidad para reparar defectos de resección (ej. Tumores localmente avanzados con resecciones amplias)
- Excepcionalmente en instituciones que puedan disponer de medios e infraestructura se pueden considerar reconstrucciones inmediatas con expansores o prótesis, pero no con tejido autólogo
- Diferir todas las reconstrucciones en pacientes ya mastectomizadas

A5. Consideraciones especiales:

- Colocar clip en los procedimientos diagnósticos que se realicen en T 1-2
- Prioridad quirúrgica en el caso de no contar con suficiente disponibilidad de quirófanos:
 1. CM Triple negativo
 2. CM Her 2 positivo
 3. CM Luminales en pacientes pre menopáusicas
 4. Biopsias discordantes cuando haya alta sospecha de patología oncológica
- Cirugía sin demora en pacientes con progresión de enfermedad durante la terapia sistémica, angiosarcoma, tumor phyllodes maligno o urgencias.
- Realizar cirugía ambulatoria en los casos que sea posible.
- Los controles clínicos de rutina así como los estudios de imágenes de control serán realizados cuando la pandemia esté bajo control
- Se recomienda continuar con el comité de Mama en forma semanal, en el caso de ser presencial con la menor cantidad de miembros posibles. En lo posible realizarlo virtual
- Documentar las decisiones que se tomaron y porqué
 1. Realizar una lista de pacientes a las cuales se les demoro la cirugía por esta contingencia o están realizando Neoadyuvancia por la misma razón

B. Esquemas de tratamiento sistémico en enfermedad temprana

- Cáncer de mama triple negativo

- E1 (hasta 2 cm/axila negativa): DC x 4 c/21
- > 2 cm y/o axila +: neoadyuvancia, AC DD seguido de paclitaxel 175 DD (c/15 con factores) o de Docetaxel 80 c/21 x 4 o de Carboplatino AUC 5 + Docetaxel 75 c/21 (esto último en los casos en que se decida usar platino, ej: volumen de enfermedad)

- Cáncer de mama tipo luminal:
 - o Hasta 3 ganglios comprometidos: DC x 4 c/21
 - o ≥ 4 ganglios: AC seguido de paclitaxel 175 DD (c/15 con factores) o de Docetaxel 80 c/21 x 4

- Cáncer de mama HER 2 +++: sin modificaciones
 - o EI, APT (trastuzumab + paclitaxel semanal x 12)
 - o ≥ 2 cm y/o axila +: pertuzumab + trastuzumab + carboplatino + docetaxel

C. Esquemas de tratamiento sistémico en enfermedad avanzada

La decisión terapéutica será individual a cargo del oncólogo tratante y teniendo en cuenta los principios generales citados al inicio del texto.

Los tratamientos hormonales deben continuar sin modificar los regímenes pero priorizando la terapia oral.

En el caso de los tratamientos anti HER, evaluar la posibilidad de brindar el trastuzumab en forma subcutánea.

En el caso de las terapias inhibitoras de las quinasas dependientes de ciclinas, se debe establecer adecuadamente el monitoreo del recuento de neutrófilos (realizarlo antes de cada ciclo, utilizar factores estimulantes de colonias o reducir dosis en base a los criterios establecidos).

Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con tumores torácicos en pandemia COVID 19

Tanto en enfermedad localizada, localmente avanzada y metástasis se refuerza el concepto mencionado en la introducción.

1. No iniciar tratamientos de quimioterapia potencialmente inmunosupresora en pacientes con sospecha de infección o historia de contacto de riesgo.

2. No iniciar tratamientos de quimioterapia potencialmente inmunosupresora en pacientes en los que la demora de 2-3 semanas no suponga un riesgo cierto para el paciente. Recomendamos citar al paciente en 2-3 semanas para reevaluar la situación, telefónicamente o web.



3. Disminuir la concurrencia del paciente al servicio mediante distintas estrategias:
 - utilizar regímenes más cortos de tratamiento
 - aumentar el intervalo de administración de inmunoterapia
 - asegurar la provisión de medicamentos orales para disminuir la concurrencia del paciente al centro
 - diferir los tratamientos destinados a prevenir las complicaciones a largo plazo (ejemplo, bifosfonatos)
4. En las circunstancias actuales, antes de decidir si se debe administrar o no un tratamiento sistémico, se debe considerar el beneficio frente al riesgo asociado a la posibilidad de contagio por el SARS-CoV-2 y sus potenciales consecuencias, especialmente la necesidad de requerir ingreso hospitalario por complicaciones graves.
5. En caso de administrar quimioterapia mielotóxica, recordar la necesidad de incluir tratamiento de soporte con factores estimulantes de colonias.
6. **Priorizar los tratamientos potencialmente curativos (Adyuvancia , Neoadyuvancia, Concurrencia)**
7. **Con nivel de prioridad 1, continuará la indicación quirúrgica en los pacientes con Cáncer de Pulmón No Células Pequeñas en estadios curativos Estadios I y II**
8. En Estadios IIIa, donde la evidencia del beneficio del tratamiento quirúrgico no supera la modalidad no quirúrgica se optará por tratamientos que no incluyan cirugía
9. La indicación de tratamientos paliativos será discutida caso por caso, priorizando la administración a pacientes con buen Performance Status con menor riesgo de toxicidades y requerimiento de internación por complicaciones asociadas al tratamiento. Se priorizarán los tratamientos paliativos que generen paliación a largo plazo.

Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con tumores digestivos en pandemia COVID 19

A- Cáncer colo-rectal (CCR)

Epidemiología

En el contexto actual de la pandemia, es decir etapa de mitigación y contención, se proponen las siguientes medidas o modificaciones en el abordaje de pacientes con tumores digestivos:

1. Manejo de pacientes ambulatorios

Reorganizar las actividades asistenciales, poniendo en marcha el **triage telefónico** de los pacientes agendados para la consulta externa, la **teleconsulta/videllamada** en los casos que sea posible y el **triage de los pacientes que ingresan a la Institución** para su asistencia oncológica.

Ateneos/ Comité de Tumores: considerar su realización en forma remota por plataforma ZOOM o similar. Considerar proveer **capacitación** adicional personal de la salud para la detección de posibles casos con COVID-19 y el uso de equipos de protección personal (EPP)



Equipos de protección personal (EPP) en la asistencia ambulatoria (consultorios, sala de espera, triage) según rol y actividades: de acuerdo a las recomendaciones establecidas

2. **Consideraciones generales.**

Cirugía

La cirugía de rutina debe ser segura, tratando de reducir riesgo de complicaciones posoperatorias, con el objetivo de disminuir estadía hospitalaria

Existen recomendaciones que indican que los procedimientos quirúrgicos deben realizarse por la vía más sencilla y rápida. Debe minimizarse la realización de procedimientos laparoscópicos y en caso de hacerla se debe contar con filtros aprobados para evacuación de neumoperitoneo, debido al riesgo de aerosolización de partículas virales. Las cirugías mayores o de gran complejidad deben replantearse de acuerdo al real beneficio y posibilidad de tratamientos no quirúrgicos y diferimiento de las mismas.

Manejo en el seguimiento POP inmediato

Extender el periodo de tiempo de evaluación en el POP

Estimular control a través de telemedicina

Discusión con equipo tratante para la decisión de terapia adyuvante según riesgo por enfermedad, beneficio potencial y etapa de diseminación viral

3. **Asesoramiento genético en Cáncer (AGO). Tumores digestivos**

La modalidad preferencial es la **remota** (tele-consulta o video-consulta)

Fundamentos de la preferencia remota:

1. Continuar con la atención de pacientes que requieren definir su situación de portador en los próximos 3-6 meses
2. Evitar el traslado de pacientes a la institución evitando potenciales contagios intra-muro
3. Protección del personal por tratarse de una consulta prolongada (40-60 min)

Pacientes con diagnóstico oncológico previo y necesidad de consulta de AGO con carácter de urgencia según las siguientes categorías (en tumores digestivos)

- Pacientes que hayan realizado consulta de AGO previamente en la institución, con resultado de estudio genético y requieran devolución de resultado y explicación de conductas de prevención personales y familiares.
- Pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de páncreas avanzado/metastásico y candidato/a a tratamiento de mantenimiento con IPARP en los próximos 6 meses.
- Pacientes con diagnóstico de segundo primario de mama, ovario, colon y páncreas que requieran modificación de conducta terapéutica según el resultado del estudio genético.
- Pacientes que requieran estudios de inestabilidad microsatelital y/o inmunohistoquímica para tratamiento de inmunoterapia y que la obra social solicite consulta genética como requisito

Pacientes que serán diferidos hasta luego de la cuarentena:

- Pacientes que NO tengan diagnóstico de cáncer (personas sanas con familias con antecedentes de cáncer o familiares portadores de mutaciones patogénicas identificadas).
- Pacientes con diagnóstico de cáncer en control o más allá del año de diagnóstico, sin evidencia de recaída o segundo primario

Respecto de la modalidad de testeo genético: preferentemente estudio en sangre periférica, se sugiere evitar los test en saliva para evitar la exposición del personal de salud

Seguimiento de pacientes sanos de alto riesgo y en vigilancia: diferir los controles (VCC, FEDA) en asintomáticos durante la cuarentena, pero considerarlos ante síntomas.

No planificar cirugías reductoras de riesgo en asintomáticos en período de circulación viral.

4. **Consideraciones en tratamientos sistémicos**



Enfermedad temprana, estadios I, II de bajo riesgo, sobre todo en etapa de circulación viral, con incremento riesgo de contagio, no solo para el paciente sino también para equipo de salud, **postponer la cirugía 30 a 60 días**.

Enfermedad temprana, estadio II alto riesgo, T4, estadio III, existe consenso en cuanto a posible retraso de la cirugía, principalmente en aquellos casos que puedan tener otros factores de riesgo, por ejemplo, edad, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad coronaria y enfermedades respiratorias. Considerar en estos casos opción quimioterapia con criterio neoadyuvante, el estudio FOxTROT brinda soporte para esta estrategia (en estadios III, resecables).

Enfermedad avanzada, estadio IV, se debe mantener tratamientos activos en los casos de primera o segunda línea. Siempre considerar objetivo del tratamiento en esta situación por ej QT CONVERSIÓN, o casos SINTOMATICOS / ENF GRAN VOLUMEN, aún con criterio paliativo.

Considerar posponer tratamientos en tercera o cuarta línea, evotando el incremento en número de visitas al Centro y mayor exposición. Eventualmente optar por tratamiento oral si fuera posible, evaluando riesgo/beneficio en cada situación individual.

En principio no existe contraindicación para el uso de agentes biológicos en los casos que sea necesario, **terapia antiangiogénica** o **I-EGFR**. Un apartado especial es el uso de **inmunoterapia(IO)**, considerar situaciones de riesgo de toxicidad, por ej si comorbilidad o enfermedad respiratoria. Las dificultades pueden originarse por similitud del cuadro de neumonitis por IO y SDRA en formas severas de infección por SARS-Co V2. No existe contraindicación formal para el tratamiento. De ser posible evitar inicio de tratamiento combinado anti-PD 1 y Anti CTLA 4, por riesgo mayor de neumonitis, sobre todo en población de riesgo.

En cuanto a **terapia de mantenimiento**, considerar posponer el tratamiento y permitir descanso sin terapia específica durante la pandemia.

Priorizar situaciones como en cáncer de recto, siguiendo lineamientos del **TNT (total neoadjuvant treatment)**, se realizará tratamiento con esquema de QT o QT/RT curso largo como parte del esquema y de acuerdo con evaluación posterior y fuerte consideración de la estrategia de **manejo no operatorio (NOM)** en los casos de respuesta completa clínica o CIRUGÍA ante persistencia de enfermedad post-tratamiento neoadyuvante.

ESQUEMA PROPUESTO EN CCR TEMPRANO

EDAD	ESTADIO II		ESTADIO III	
	¹ T3 NO	¹ T4 NO	T3 N1	T4 N2
Menor a 70 años (FIT)	CAPE MONO 6 MESES (PROS/CONS)		CAPOX 3 MESES (IDEA)	
< 70, con comorbilidades	OBS	OBS o CAPE 6 m	² CAPE/ CAPOX	² CAPOX 3m
> 70 años con co-morbilidades	OBS	OBS	OBS 6m	OBS / ¹ CAPE

¹ Considerar en todos los casos estudio MMR, y no quimioterapia con FU/CAPE mono en MSI.

² En pacientes mayores a 70 años con co morbilidades, evaluación con escalas utilizadas en onco geriatria. Si riesgo de COVID 19, considerar reducción de dosis de CAPE y OXALIPLATINO. Si trastorno o



deterioro función renal, considerar mayor reducción de dosis por incremento de riesgo de toxicidad con CAPE y/u OXALI.

B- Cáncer de esófago y UGE

En escamosos enfatizar el uso de dosis de radioterapia definitivas con quimioterapia concurrente (por ej esquema CROSS)

En adenocarcinoma de la unión gastroesofágica cuando se considere equivalente CROSS o FLOT (Siewert 1-2, con extensión de hasta 7 cm y sin pérdida de mas de 10% de peso) preferir CROSS por menor riesgo de neutropenia y (si bien exige 5 semanas de desplazamiento para RT) y menor extensión completa de tratamiento.

Dosis de RT preoperatoria (45Gy/25fracciones). Evaluar esquema Cross original, 41.4Gy/23fracciones

Dosis de RT definitiva (50.4Gy/28fracciones)

Evaluar regímenes en enfermedad avanzada con fluoropirimidinas, IV u orales, sales de platino (Cis-Oxali), taxanos (evitar regímenes semanales) e individualizar agentes únicos o el uso de combinaciones de acuerdo a la condición clínica del paciente y las expectativas planteadas.

C- Cáncer gástrico

Con la situación epidemiológica actual, en pacientes con baja carga tumoral se puede iniciar con la cirugía y luego considerar la adyuvancia antes que el uso de FLOT perioperatorio en forma estándar. Este escenario puede cambiar en función de la ocupación de camas para manejo POP.

D- Cáncer de páncreas

En adyuvancia no se sugieren cambios en la terapéutica, gemcitabina o gemcitabina/capecitabina o mFOLFIRINOX son las opciones, sólo recordar que se deben usar G-CSF si el esquema elegido es mFOLFIRINOX (la neutropenia y neutropenia febril no fue superior a la de gemcitabina en el ensayo clínico que los comparó).

En tumores de páncreas borderline resecables o localmente avanzados, considerar el inicio con quimioterapia y elegir el mejor tiempo de factibilidad quirúrgica en función del contexto epidemiológico del momento, hoy (abril 2020) podríamos diferir mas de 3-4 meses esa decisión (agosto).

En enfermedad avanzada considerar ajuste de dosis, utilización de G-CSF o esquemas con menor riesgo de infecciones.

Recomendaciones terapéuticas para pacientes con GIST y sarcomas de partes blandas -óseos durante la pandemia COVID 19

A- Tumores del estroma gastro-intestinal (GIST)

Consideraciones generales

El manejo de sarcomas de cualquier localización debe llevarse a cabo dentro de equipos multidisciplinarios (MDT) para sarcoma, de tal manera los procedimientos diagnósticos y terapéuticos deben discutirse en comités vía teleconferencia con una periodicidad semanal. Estos MDT deben incluir las siguientes especialidades: oncología médica, radiología, cirugía, traumatología, patología y radioterapia.

A1- La metodología diagnóstica para enfermedad localizada y avanzada:

- Localización del primario mediante estudios endoscópicos, TAC trifásica, RMN para GIST rectales y PET/ TC con FDG para casos seleccionados.
- La biopsia / escisión es el enfoque estándar para tumores ≥ 2 cm. El informe histológico de la biopsia con aguja o de la pieza quirúrgica debe incluir la morfología, el recuento mitótico e inmunohistoquímica del C-KIT, DOG-1, CD34, en casos seleccionados succinato deshidrogenasa



(SDHB) y se debe determinar el riesgo evaluando el índice mitótico, el tamaño, el sitio y la ruptura del tumor.

- El **análisis mutacional** del KIT o PDGFR tiene un valor predictivo y **siempre debe considerarse independientemente del tiempo que lleve realizarlo** por la actual emergencia sanitaria, pero no debería retrasar el inicio de tratamiento sistémico en caso de requerirlo.

A2- GIST localizados:

Cirugía

- El tratamiento estándar de los GIST localizados es la resección quirúrgica (R0), evitando linfadenectomías, previniendo el riesgo de ruptura tumoral y considerando las resecciones multiviscerales según requieran. Lesiones menores a 3 cm con sospecha de GIST y sin riesgo de sangrado pueden ser observadas y reprogramadas post Pandemia COVID 19
- En el caso de resecciones (R1), la re-operación debe ser discutida en MDT, considerando la situación de emergencia y el riesgo de exposición en el instituto.
- En el caso de resecciones (R2), si bien la re-operación sería mandatoria, debe plantearse diferir la cirugía, realizando tratamiento sistémico.
- Las cirugías mutilantes deben ser planteadas en MDT con intención de preservar función y órgano y se debe considerar la neoadyuvancia.
- La cirugía paliativa en caso de sangrado u obstrucción es mandatoria.
- La duración del tratamiento neo-adyuvante está establecida entre los 4-10 meses con imatinib 400 u 800 mg por día, dependiendo el estado mutacional.

Adyuvancia con Imatinib

- El estadio se establece en base a TNM 8ª edición y considerando las distintas poblaciones de riesgo, el tratamiento adyuvante con imatinib durante 3 años.
- En pacientes de bajo riesgo o con mutaciones resistentes a imatinib como la D842V del PDGFR o aquellos GIST WT, con ausencia de SDHB o NF1, se desaconseja la terapia adyuvante.
- Se plantea proponer la dosis de 800 mg de imatinib para las mutaciones del exón 9 del KIT considerando en Pandemia COVID 19 la utilización de factores o reducción de dosis.

A3- Enfermedad avanzada

- Dosis estándar de imatinib 400 mg diarios exceptuando mutación del exón 9 del gen KIT, que requiere 800 mg por día.
- En pacientes con mutaciones del PDGFRA D842V, deficientes de la SHDB o WT, el beneficio con imatinib es escaso, recomendándose evaluar en MDT la participación en estudios clínicos.
- El tratamiento con imatinib es continuo e indefinido (se discutirá junto con el paciente la continuidad del tratamiento según enfermedad no evidenciable por imágenes y largo tiempo de tratamiento continuo), adaptando tiempos y dosis en el caso de toxicidades o bien la suspensión ante progresión tumoral. Se debe suspender en el caso de sospecha de interconurrencia de infección por COVID 19.
- Se podría favorecer el seguimiento telemático de los pacientes y la minimización de visitas al hospital, alargando los intervalos entre visitas si la tolerancia es adecuada.
- En el caso de progresión tumoral con imatinib 400 mg, una opción es el incremento de dosis a 800 mg diarios o bien el paso a una segunda línea con sunitinib 50 mg por día, 4 semanas de continuo y 2 de descanso o bien 37.5 mg día en forma continua. Ante la progresión o toxicidades no manejables, la tercera línea es el regorafenib 160 mg diarios durante 3 de cada 4 semanas. La cuarta línea si está disponible es ripretinib 150mg día y se recomienda avapritinib 300mg una vez al día para mutación del exón D842V del PDGFRA.

B- Sarcomas de partes blandas (SPB)- Consideraciones generales

La resonancia magnética es mandatoria en la evaluación inicial de los SPB localizados en extremidades y pelvis. La tomografía computada (TAC) es el estudio primario para descartar enfermedad metastásica. La derivación temprana a centros de alto volumen de sarcomas, colaborar a disminuir el número de visitas del paciente a instituciones sanitarias, así como la cantidad de procedimientos intervencionistas y revisiones de patología optimizando el sistema a favor del paciente.

B1- Estrategia terapéutica en SPB localizados

Cirugía

- En pacientes con diagnóstico de SPB localizados, la indicación es cirugía más radioterapia (RT) preoperatoria o postoperatoria.
- En pacientes con síntomas compatibles con COVID-19 diferir la cirugía.

Radioterapia Neo-adyuvante

- Se debe discutir cada caso en particular en un EMD
- Puede ser considerada RT preoperatoria durante la pandemia en casos de alto riesgo quirúrgico
- La RT post-operatoria puede ser diferida
- En caso de no poder diferir la RT por pérdida de beneficio, debe evaluarse realizar RT hipofraccionada.

Quimioterapia Neo-adyuvante

- La quimioterapia neoadyuvante, debe reservarse para pacientes sintomáticos o que no pueden realizar cirugía de inicio, con histologías sensibles (sinoviosarcoma) y en regímenes ambulatorios.
- En caso de realizar neoadyuvancia, evaluar el uso de factores estimulantes de colonias.
- En el caso de tumores de alto riesgo de recurrencia, mayores a 5 cm, alto grado histológico y profundos respecto a la fascia, discutir en forma individual con el paciente las opciones de tratamiento sistémico adyuvante con esquemas basados en agentes únicos como la doxorubicina.

B2- Estrategia terapéutica en SPB avanzados

- La cirugía en enfermedad oligo-metastásica debe ser considerada pero puede llegar a postponerse en el escenario de pandemia.

Tratamientos sistémicos:

- Utilizar mono quimioterapia (doxorubicina) y evaluar combinaciones en pacientes con histologías sensibles, como los sinoviosarcomas, combinando doxorubicina e ifosfamida.
- La combinación de docetaxel y gemcitabine puede emplearse como régimen combinado y ambulatorio para todas las histologías.
- En pacientes progresados a doxorubicina, evaluar ifosfamida como agente único, DTIC o pazopanib en histologías no adipocíticas.
- Discutir únicamente la utilización de trabectedina pacientes con en liposarcomas, dado que la administración se realiza por una vía central y en 24 hrs.

C- Tumores óseos

Enfermedad localizada y avanzada

- La neoadyuvancia como adyuvancia seguirán siendo los estándares de tratamiento así como el tratamiento local requerido. No haremos esquemas que incluyan densidad de dosis ni metotrexate en altas dosis.
- Se utilizarán en todos los casos requeridos factores estimulantes de colonia.
- Se priorizará el tratamiento quirúrgico y radiante tal como mencionan las guías internacionales dado su carácter curativo.
- En pacientes con tumores óseos progresados al intento curativo, se evaluará individualmente el beneficio de quimioterapia paliativa utilizando, en lo posible, mono quimioterapia para pacientes con escaso volumen de enfermedad y poli quimioterapia para aquellos casos con gran volumen o sintomáticos.
- El rol de la cirugía del tumor primario en pacientes con osteosarcomas avanzados será individualizado al igual que aquellos pacientes que debuten con sarcomas de Ewing metastásicos y hubiesen accedido a remisión completa post quimioterapia de inducción.
- El rol de la cirugía de las metástasis en pacientes potencialmente curativos se debería considerar prioritario de acuerdo al número de lesiones, localizaciones y al intervalo libre de enfermedad.

Recomendaciones terapéuticas para pacientes con melanoma durante la pandemia COVID 19

A. Enfermedad localizada. Cirugía de lesión primaria

Las recomendaciones de resección de lesión primaria y los márgenes se supeditan a criterios anatómicos y funcionales. En líneas generales, se recomienda que en aquellos pacientes con tumores de Breslow mayor a 2 mm se efectúe una escisión con margen mayor a 2 cm y en los casos de Breslow menor a 1 mm, el margen sea mayor a 1 cm. En casos de Breslow entre 1 y 2mm se sugiere una escisión con margen de 1 a 2 cm y en los tumores in situ de 5 mm a 1 cm.

-En situaciones particulares, como léntigo maligno y regiones que impliquen resultados no aceptables estéticamente, se reconocen estrategias particulares. La técnica de microcirugía de Mohs permite lograr márgenes de mayor amplitud, obteniéndose tasas de control local de 86 a 99% con márgenes de 5 a 10 mm. Se aprecia un aumento de este índice tras la resección con márgenes más amplios¹.

-Durante la pandemia COVID-19, podrían considerarse retrasos de hasta 3 meses en la escisión amplia de pacientes con melanoma Tis y T1, pero la postura institucional durante esta fase de la pandemia continúa siendo la extirpación quirúrgica, dado que se trata de un procedimiento ambulatorio y de baja morbilidad.

A1- Biopsia de ganglio centinela y ampliación

- I. Se recomienda la biopsia de ganglio centinela en pacientes con melanoma y Breslow mayor a 1 mm o Breslow mayor a 0,8mm y ulceración. Esta recomendación puede ser ofrecida también en pacientes con melanoma y Breslow menor a 0,8 mm y ulceración o con grosor entre 0,8-1mm sin ulceración. En los pacientes con melanoma y Breslow mayor a 4 mm también debe ser considerada esta recomendación.
- II. En algunas instituciones se utilizan técnicas de linfogammagrafía o linfocistigrafía para determinar las áreas probables de drenaje previo a la planificación quirúrgica. La disponibilidad en la pandemia se deberá individualizar.
- III. Durante La técnica de ganglio centinela, se inyecta radiocoloide intradérmico en varias localizaciones periféricas al sitio de biopsia. Estas técnicas pueden combinarse con la inyección intradérmica de colorantes, como el azul de metileno. Se efectúa el conteo gamma para identificar la zona de drenaje en forma transcutánea y se debe realizar el examen minucioso del ganglio centinela en diferido, lo cual puede involucrar la realización de cortes seriados perpendiculares al eje longitudinal del ganglio para aumentar la probabilidad de detección de enfermedad microscópica
- IV. **Durante la pandemia COVID-19, puede considerarse una demora en la escisión amplia y la realización de ganglio centinela, contemplando individualmente cada caso y la disponibilidad de recursos.**

A2- Linfadenectomía

Se recomienda la realización de linfadenectomía a pacientes con evidencia clínica de compromiso ganglionar y corroboración histopatológica.

La linfadenectomía puede ser ofrecida en pacientes con ganglio centinela positivo.

En pacientes con diámetro máximo de ganglio centinela menor a 1 mm y ausencia de otros factores de riesgo (microsatelitosis, metástasis en tránsito, compromiso extracapsular, 3 o más regiones de drenaje en mapeo linfático o más de 3 ganglios centinela comprometidos¹⁾ puede recomendarse vigilancia estricta. En la restante población la vigilancia estricta puede recomendarse únicamente luego de haber discutido riesgos y beneficios inherentes a la linfadenectomía. **La vigilancia estricta debe ser jerarquizada en contexto de COVID19.**

A-3 Estadificación clínica

- I. En pacientes con enfermedad ganglionar o a distancia corroborada, se recomienda la realización de estudios de imágenes previo al inicio del tratamiento. Los mismos incluyen tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis con contraste o tomografía computada con emisión de positrones y captación de FDG corporal total (FDG/PET-TC). Puede añadirse el estudio del sistema nervioso central mediante técnicas de TC o resonancia magnética nuclear (RMN). **En contexto de COVID-19, se considera adecuado iniciar la recomendación terapéutica luego de estadificar con TC.**
- II. En todos los pacientes se recomienda un examen dermatológico exhaustivo y la solicitud de exámenes complementarios dirigidos según síntomas.
- III. Se recomienda el dosaje de LDH (lactato deshidrogenasa) en pacientes metastásicos.
- IV. Se recomienda la investigación del status de BRAF en pacientes con enfermedad avanzada o cuando se considere la realización de terapéutica adyuvante.

A4- Seguimiento

- A. En pacientes que no hayan tenido compromiso ganglionar debe recomendarse seguimiento con examen físico dermatológico y ganglionar en forma semestral o anual durante 5 años, pudiéndose

considerarse exámenes trimestrales en pacientes de alto riesgo durante los primeros 2-3 años. **Se recomienda diferir controles durante pandemia COVID-19**

B. En pacientes con compromiso ganglionar, regional o a distancia luego de la resección de la enfermedad en toda su extensión, se recomienda agregar estudios imagenológicos en pacientes asintomáticos en forma semestral o anual. Puede considerarse una frecuencia trimestral durante los primeros 2-3 años en pacientes con factores de riesgo: compromiso a distancia, satelitosis, melanomas gruesos, ulceración, compromiso ganglionar extenso. **Se recomienda diferir controles durante pandemia COVID-19 en pacientes sin evidencia de enfermedad.**

C. En los pacientes con compromiso de ganglio centinela no sometidos a linfadenectomía, se recomienda su seguimiento con las pautas establecidas en trabajos randomizados:

Examen clínico, dermatológico y ecografía de la región ganglionar biopsiada en la extracción del ganglio centinela cada 4 meses en los primeros 2 años y cada 6 meses hasta el quinto año. Luego se recomienda continuar con frecuencia anual. **Se recomienda analizar riesgo y beneficio del cumplimiento estricto de intervalos propuestos durante pandemia COVID-19.**

A5- Adyuvancia

Radioterapia

- I. El tratamiento radiante en la región de la lesión primaria puede ser indicado en tumores irreseccables, o en ciertas situaciones de elevada recurrencia local, como el melanoma desmoplásico o infiltración perineural.
- II. La recomendación de radioterapia adyuvante en regiones ganglionares, debe evaluarse en el caso particular y se siguen los lineamientos establecidos en el trabajo de Burmeister y colaboradores, que incluyen cantidad, tamaño ganglionar y/o presencia de compromiso extranodal². Específicamente, los pacientes incluidos presentaban:
 - a. 1 o más ganglios parotídeos comprometidos
 - b. 2 o más ganglios axilares o cervicales comprometidos o al menos un ganglio de tamaño mayor o igual a 3 cm
 - c. 3 o más ganglios inguinales comprometidos o al menos un ganglio de tamaño mayor o igual a 4 cm.
 - d. Compromiso extranodal
- III. Los regímenes típicos suelen abarcar dosis de 48Gy en 20 fracciones con duración de 30 días o 50-66 Gy en 25-33 fracciones, con duración de 5 a 7 semanas. Se recomienda el inicio de la terapéutica dentro de las primeras 12 semanas de la linfadenectomía.
- IV. **Dada la ausencia de beneficios en supervivencia global, durante la pandemia COVID19, se debe priorizar tratamiento sistémico y valorar la radioterapia para casos muy seleccionados.**

Adyuvancia

Tratamiento sistémico

- I. En pacientes con compromiso ganglionar, tras haberse efectuado la linfadenectomía o bien en el caso de pacientes con ganglio centinela positivo sin linfadenectomía, puede recomendarse tratamiento adyuvante. Se recomienda la valoración de la población incluida en los trabajos que motivaron la aprobación por agencias internacionales y nacionales de cada uno de los esquemas terapéuticos.
- II. **En virtud de la pandemia COVID-19 se recomienda priorizar la administración de tratamiento adyuvante en intervalos prolongados (pembrolizumab cada 42 días y/o nivolumab cada 28 días). De recomendarse tratamiento adyuvante con dabrafenib y trametinib, se deben efectuar esfuerzos para prevenir toxicidades y mantener comunicación con el paciente para optimizar el**

tratamiento inicial de las mismas. Puede iniciarse el tratamiento hasta 12 semanas luego de la resección quirúrgica.

Esquemas terapéuticos sugeridos

Esquema	Indicación	Estudio
Nivolumab 240 mg c/14 días o 480 mg c/28 días 1 año	EIIIB, IIIC, IV (7° TNM AJCC ³) completamente reseca dos†.	CHECKMATE-238
Dabrafenib 150mg c/12hs Trametinib 2 mg/d 1 año	EIIIA-C (7° TNM AJCC) Al menos un ganglio comprometido con diámetro mayor a 1 mm No compromiso a distancia. Linfadenectomía realizada. Mutación BRAF V600E/K	COMBI-AD
Pembrolizumab 200mg c/21 días o 400mg c/42 días 1 año	Igual a anterior, pero con cualquier status de BRAF	KEYNOTE-054

A6- Neoadyuvancia

Si bien no se encuentran aprobados, la recomendación de neoadyuvancia puede ser valorada individualmente, con el objeto de postergar la fecha quirúrgica durante pandemia COVID19. En estos casos, y en virtud las respuestas patológicas completas obtenidas en estudios fase 2, se recomienda jerarquizar el tratamiento con inhibidores BRAF y MEK en combinación (en pacientes con mutaciones sensibles de BRAF) o inmunoterapia en combinación (nivolumab 3mg/kg e ipilimumab 1mg/kg). Considerar 2-3 ciclos de tratamiento y luego decidir opciones en base al estado de la pandemia.

B. Enfermedad metastásica

B1- Cirugía de metástasis

En un paciente con melanoma avanzado o recurrente debe considerarse inicialmente la posibilidad quirúrgica. Para ello, se ha de reparar en variables vinculadas a mejor pronóstico tras metastasectomía: Enfermedad oligometastásica idealmente confinada en un órgano, LDH en parámetros normales, lesiones pasibles de ser completamente reseca das, intervalo libre de enfermedad mayor a 12-24 meses. **Individualizar cada caso en el contexto de la pandemia.**

Durante la pandemia COVID-19, en aquellos pacientes que se considere la resección de lesiones residuales, se debe priorizar la continuación del tratamiento sistémico para desalentar indicaciones quirúrgicas durante esta emergencia sanitaria.

B2-Tratamiento sistémico

Terapias dirigidas:

- I. Se recomienda la indicación de inhibidores BRAF en conjunto con inhibidores MEK en pacientes con mutaciones BRAF V600E (80-90%) o V600K (10-15%) en primera línea de tratamiento o luego de progresión de enfermedad a inmunoterapia.
- II. La duración del tratamiento recomendada, en todos los casos, es hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Esquemas terapéuticos 1.3.2.

Esquema	Estudios	Aprobación EMA/FDA	Aprobación ANMAT
Dabrafenib 150 mg c/12hs diario Trametinib 2mg/d diario	COMBI-D COMBI-V	FDA 20/11/2015 EMA 1/9/2015	Disp. 9183/16
Vemurafenib 960mg c/12hs diario Cobimetinib 60mg d1-21 c/28	COBRIM	FDA 10/11/2015 EMA 20/11/2015	Disp. 9051/16
Encorafenib 450mg/d diario Binimetinib 45mg c/12hs diario	COLUMBUS	FDA 27/6/2018 EMA 20/9/2018	

Inmunoterapia:



- I. Se recomienda la indicación de inmunoterapia a pacientes con melanoma cutáneo y enfermedad avanzada, independientemente la presencia de mutaciones BRAF. **Considerar terapias orales en el contexto de la pandemia para evitar aplicaciones IV.**
- II. La duración de tratamiento recomendada es 2 años para pembrolizumab de no mediar toxicidad inaceptable o progresión de enfermedad. **En casos muy seleccionados, durante la pandemia COVID19, puede considerarse la discontinuación del tratamiento de confirmar respuesta completa.**
- III. Durante la pandemia COVID19, en pacientes sin metástasis cerebrales, se recomienda valorar la opción de inmunoterapia en monoterapia, dada su menor toxicidad y su posibilidad de administración a intervalos más largos.
- IV. Eventualmente en el grupo sintomático, metástasis cerebrales o gran volumen siendo BRAF mutado, durante la pandemia COVID-19, debería considerarse la combinación de tratamiento la realización de ipilimumab 1mg/kg y nivolumab 3mg/kg, para disminuir toxicidades inmunorrelacionadas.

Esquemas terapéuticos 1.3.3.

Esquema ⁶	Estudios
Nivolumab 1mg/kg c/21 días (por 4 ciclos) Ipilimumab 3mg/kg c/21 días (por 4 ciclos) Desde el 5º ciclo: Nivolumab 240 mg c/14 días o 480mg c/28 días	CHECKMATE-067
Pembrolizumab 200mg c/21 días Pembrolizumab 400mg c/42 días	KEYNOTE-002 KEYNOTE-006
Nivolumab 240 mg c/14 días o 480 mg c/28 días	CHECKMATE-037,066, 067

Esquemas posteriores a TD y Anti-PD1

En aquellos pacientes con progresión de enfermedad a inmunoterapia (incluyendo ipilimumab), inhibidores BRAF/MEK y que no puedan beneficiarse de terapias locales o terapias dirigidas en virtud a mutaciones puntuales puede indicarse quimioterapia, considerando beneficios marginales y potenciales eventos adversos. **La indicación de quimioterapia debe ser estrictamente analizada, y debe reservarse para casos muy seleccionados durante la pandemia 2019.**

Esquemas terapéuticos 1.3.5.

Esquema
Dacarbazina ^{CHECK066} 1000mg/m ² D1 c/21 días
Temozolamida 200mg/m ² D1-5 c/28 días
Carboplatino AUC5-6 D1 c/21 días
Paclitaxel 175 mg/m ² D1
Paclitaxel ^{KEY02} 80mg/m ² semanal

B3- Metástasis cerebrales

- I. Los pacientes con metástasis cerebrales sin tratamiento local pueden beneficiarse del inicio de terapias dirigidas (inhibidores BRAF y MEK) o inmunoterapia. Dada la tasa de respuesta intracraneal y duración de respuesta, debe priorizarse la administración de esquemas de inmunoterapia en combinación. Esta indicación debe ser valorada para el paciente individual, considerando la estabilidad clínica y los tiempos a la respuesta de las terapéuticas sistémicas. En el contexto de inicio de inmunoterapia, se debe ponderar la ausencia de requerimiento de corticoterapia a altas dosis.
- II. Dentro de las terapéuticas locales se incluyen la realización de cirugía, radiocirugía y radioterapia holocraneana (adyuvante o como tratamiento primario). La selección de la terapéutica a escoger debe ser realizada en el marco de un equipo multidisciplinario, considerando experiencia del equipo neuroquirúrgico, equipos disponibles, cantidad, tamaño y accesibilidad de lesiones y características clínicas del paciente.



- III. Pese a la pandemia COVID19, se recomienda jerarquizar estrategias de inmunoterapia en combinación. Se recomienda, a efectos de minimizar toxicidades inmunorrelacionadas, dosis de ipilimumab de 1mg/kg y nivolumab 3mg/kg.

Recomendaciones terapéuticas para pacientes con tumores renales durante la pandemia COVID 19

A-Enfermedad localizada.

A1- Cirugía de lesión primaria

La masas renales pequeñas, definida por aquellas ≤ 4 cm. (cT1a) son candidatos a vigilancia activa. Estudios de los resultados oncológicos, a corto y mediano plazo, indican que una estrategia correcta es realizar el monitoreo de estos tumores y de ser necesario tratarlos cuando progresen. En estos pacientes diferir la cirugía hasta un periodo >1 año no fue asociado a mayor morbilidad quirúrgica, así como tampoco imposibilitó el abordaje mínimamente invasivo.

En aquellos tumores T1b-T2 con indicación de nefrectomía parcial en los cuales diferir la cirugía puede derivar en la imposibilidad de realizar cirugía conservadora de nefronas, entonces se debería realizar una nefrectomía parcial sin demoras. En caso que la cirugía parcial no fuese técnicamente posible, se puede diferir la nefrectomía radical hasta 3 meses sin verse afectados los resultados oncológicos. Debe considerarse la edad, comorbilidades, síntomas y velocidad de crecimiento del tumor.

Los casos de tumores de gran tamaño (T3-4) y/o localmente avanzados (N+), incluidos los paciente con compromiso de vena renal y/o vena cava inferior, los que suelen progresar rápidamente, el retraso de la cirugía podría derivar en progresión y aparición de síntomas. Pero en caso de pacientes asintomáticos y/o con factores de riesgo, se podrá plantear el comienzo de tratamiento sistémico neoadyuvante y diferir la cirugía. Se deberá balancear pro y contras en cada caso con el paciente y discutirlo en equipo multidisciplinario.

A2- Adyuvancia

El beneficio demostrado con sunitinib durante 1 año en términos de intervalo libre de enfermedad pero sin beneficio en supervivencia global conlleva a sugerir la vigilancia posterior a la cirugía del tumor primario independientemente de los factores de riesgo.

A3- Seguimiento

Luego de una cirugía curativa, tanto nefrectomías parciales como radicales, las visitas en tiempos de pandemia deberán diferirse y los estudios por imágenes espaciarse hasta superarse la pandemia. Eventualmente en pacientes con márgenes quirúrgicos mínimos o con ganglios positivos o con imágenes dudosas basales pulmonares, se podrían solicitar ecografías y tomografía computada respectivamente a los 3-4 meses de la cirugía.

B- Enfermedad metastásica

Las opciones de tratamiento sistémico desde el 2006 en adelante se basaron en terapias dirigidas (TD) antiangiogénicas y más recientemente la inmuno-oncología (IO) en combinación para primera línea o monoterapia para líneas posteriores o bien la combinación de IO y terapias dirigidas en los distintos grupos de riesgo en enfermedad metastásica, basada en los criterios del IMDC, que engloba niveles de hemoglobina, calcemia, recuento de plaquetas, LDH, performance status y el intervalo desde la cirugía primaria al primer tratamiento sistémico.

Otro factor a considerar para la elección del tratamiento es la histología a células claras respecto a no células claras y la presencia de morfología sarcomatoide.

B1- Primera línea

- Considerar la vigilancia activa en aquellos pacientes que presenten enfermedad metastásica no resecable, de bajo volumen, no sintomática, o bien con co-morbilidades que contraindique el tratamiento sistémico durante la pandemia. La vigilancia debería ajustarse a nueva tomografía computada a los 3-4 meses de la basal.
- **Pacientes de bajo riesgo:** priorizar TD dado que se realiza por vía oral. Sunitinib 50 mg 2 semanas on 1 off, sin inducción de 4 semanas para atenuar toxicidades durante los primeros 2 meses de tratamiento y pandemia. Pazopanib 800 mg por día con terapia de continuo con telemedicina mensual y laboratorio cada 6 semanas. En el caso de requerir mayor tasa de respuesta y combinar TD+IO, la opción sería axitinib y sumarle pembrolizumab o avelumab intravenoso una vez que los efectos de la pandemia sean predecibles. La combinación de ipilimumab y nivolumab es otra opción pero no sugerida durante la pandemia por las toxicidades y la necesidad de asistir frecuentemente al centro sanitario.



- **Pacientes de pobre riesgo e intermedio:** se deberían priorizar esquemas en combinación con TD+IO, como axitinib+ avelumab o pembrolizumab o bien inmunoterapia en combinación como ipilimumab+ nivolumab, pero dado el escenario de riesgo por la pandemia, la necesidad de no realizar infusiones ni visitas mediadas por toxicidad, las opciones serían terapias orales como el sunitinib, pazopanib, cabozantinib o bien iniciar con axitinib monodroga y posterior al pico de la pandemia sumar inmunoterapia como avelumab o pembrolizumab.
- **Histologías a no células claras:** sunitinib, cabozantinib y everolimus son las terapias orales sugeridas
- **Histologías con componente sarcomatoides:** en base a su agresividad histológica y dada la necesidad de tasa de respuesta objetiva, la combinación de TD+IO es la indicación, a pesar de estar en escenario de pandemia.

B2- Segunda línea

- Terapias orales como cabozantinib, sunitinib, axitinib y pazopanib o bien de acuerdo al tratamiento recibido en primera línea. Entre otras opciones está el nivolumab aplicado en forma mensual como agente único y una combinación con adecuada tasa de respuesta y oral es lenvatinib+ everolimus, requiriendo mucha interacción por telefonía o telemedicina para ajustar dosis por los eventos adversos que conlleva dicho regimen.

B3-Terapias subsecuentes

- Supeditadas a los regímenes realizados en primera y segunda línea. Reexponer a TD o bien inhibidores de mTOR.

B4- Cirugía en pacientes metastásicos

Nefrectomía citorreductora

En caso de pacientes estadio IV, se sugiere iniciar tratamiento sistémico de inicio, incluso en pacientes de riesgo intermedio con un solo factor de riesgo del IMDC, difiriendo la nefrectomía citorreductiva para aquellos pacientes respondedores o con enfermedad estable. Se reserva la cirugía citorreductiva de inicio, para aquellos casos con beneficio en el control de síntomas. Una alternativa en aquellos pacientes con buen estado general y con bajo volumen de enfermedad metastásica, es la vigilancia activa, difiriendo el inicio del tratamiento sistémico al momento de la progresión y/o aparición de los síntomas.

En los casos que requieren cirugía, disminuir el tiempo de internación y morbilidad durante la pandemia es de crucial importancia. Es por ello que se recomienda, siempre que fuera posible, el abordaje mínimamente invasivo, que presentan iguales resultados oncológicos, con menor sangrado intraoperatorio y estadias hospitalaria más cortas.

Metastasectomías

La evaluación de los pacientes oligometastásicos requiere una decisión multidisciplinaria que priorizará en tiempos de pandemia por COVID19 el potencial beneficio de vigilancia activa si las lesiones son de larga data, de lento crecimiento o de mediar beneficio con tratamiento sistémico de toxicidad aceptable. La sugerencia sería diferir intervenciones aún en la situación de potencial cura hasta la finalización de la pandemia.



Las personas con cáncer son más susceptibles de contraer cualquier infección debido a que la enfermedad y algunos tratamientos (por ejemplo, la quimioterapia o radioterapia) debilitan las defensas del organismo (2). Por lo tanto, estas personas presentan un mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad.

El cáncer de cabeza y cuello es una patología relativamente frecuente en nuestro medio. Las 2/3 partes de los casos se presentan en forma localmente avanzada, habitualmente pacientes (ptes) sintomáticos, de edad media avanzada y asociado a comorbilidades (tabaquismo, enolismo, etc.) Este estado de situación genera una complejidad agregada en el contexto global de pandemia por COVID 19. Se destacan algunos puntos a tener en cuenta para el manejo de esta patología en este contexto y tienen por objetivo intentar y reducir el impacto de la pandemia en los pacientes con cáncer.

Importante: Dadas las características de la enfermedad y la dinámica actual de la pandemia, estas recomendaciones podrán sufrir modificaciones, con el fin de ajustarse a los nuevos conocimientos, la epidemiología local y la organización del sistema de salud.

- 1) Es de vital importancia la discusión en equipo multidisciplinario (MD) cada caso particular, evaluando riesgos y beneficios de cada opción de tratamiento por diferentes profesionales involucrados en la decisión del mismo (Oncólogo, Cirujano, Radioterapeuta, entre otros) utilizando plataformas on line.
- 2) Omitir el tratamiento sistémico concurrente a radioterapia (con criterio primario o definitivo) en ptes mayores de 70 años, sin evidencia de beneficio demostrado en el metaanálisis de Pignon et al. (1), quedando a discusión del equipo MD la indicación del mismo en otros grupos de riesgo COVID 19 (2), como diabetes, enfermedad cardiovascular o pulmonar preexistente.
- 3) Omitir el tratamiento de Inducción (tratamiento secuencial) basado en cisplatino. No existe evidencia prospectiva que muestre un beneficio en sobrevida con esta estrategia, aumentando el tiempo de tratamiento y riesgo de inmunosupresión.
- 4) Tratamiento radiante (RT): intentar la reducción del tiempo de tratamiento, con estrategias como el boost integrado simultáneo, evaluando individualmente en base a tolerancia. (TRATAMIENTO RADICAL Y DEFINITIVO: Cáncer escamoso de cyc 70Gy/35fx. TRATAMIENTO ADYUVANTE 60 – 66Gy/30-33fx)
- 5) Retrasar la RT postoperatoria en los casos de tumores de glándulas salivales correctamente resecados hasta 3 meses posteriores a la cirugía. Esta estrategia no se encuentra asociada a una menor sobrevida (3)
- 6) Establecer planes de control a distancia (on line, telemedicina)
- 7) Estudios endoscópicos de vía aérea superior (Nariz, senos paranasales, faringe, laringe): se consideran procedimientos con alto nivel de aerosolización, por lo cual deben limitarse solo a los casos que la clínica los justifique, reprogramando los casos de control/sin clínica de riesgo de recidiva.
- 8) Tto quirúrgico: Muchos de los procedimientos quirúrgicos que involucran el tto de estos tumores son de alto riesgo en el contexto de esta pandemia. Los estudios advierten que la cirugía puede acelerar y exacerbar la progresión de la enfermedad de COVID-19. Se sugiere retrasar las cirugías electivas definidas de bajo riesgo en equipo MD (en base guías locales/internacionales).
- 9) Pacientes que tienen programados estudios de control o de diagnóstico en el contexto actual de la pandemia, pueden posponerse sin mayores problemas, al tiempo que se evalúe, con el equipo tratante MD, la reprogramación de esos estudios de acuerdo con cómo vaya evolucionando la pandemia.

Los pacientes de alto riesgo de recaída deben consultar con el equipo MD tratante la posibilidad o no de postergar los estudios de seguimiento, estando la realización de los mismos sujeto a la evaluación de riesgo/ beneficio.

Cabe destacar que este documento intenta proveer sugerencias prácticas para definir una estrategia de tratamiento razonable, manteniendo un criterio oncológico y mitigando la acción del COVID 19 en pacientes con esta patología.

Recomendaciones terapéuticas para pacientes con tumores de vejiga, próstata, testículo y pene durante la pandemia COVID 19



Generalidades

Los primeros reportes de pacientes con cáncer en China que contrajeron COVID 19 indican que el riesgo de complicaciones severas y muerte es mayor en ellos. Series reportadas de Italia corroboran estos datos. Las medidas de probada eficacia para reducir el riesgo de contagio deben aplicarse formalmente y sin excepciones en los pacientes oncológicos. Los pacientes deben utilizar máscaras faciales o barbijos siempre que salgan de su domicilio y en toda visita al centro por cualquier motivo. La vacunación antigripal anual y anti neumocócica serán prescritas según pautas locales. En el centro debe interrogarse a los pacientes por síntomas probables y factores de riesgo además de monitorear la temperatura y minimizar los acompañantes. Estas medidas tienen como objetivo establecer una vía segura para los pacientes oncológicos manteniendo el centro libre de un brote de COVID 19.

Las recomendaciones que aquí se numeran han sido elaboradas fundamentalmente basadas en la experiencia de un equipo multidisciplinario de tratamiento de los tumores GU. Para muchos puntos se carece de evidencia en este contexto pero se aplica el principio de mantener la efectividad expresada en tasas de curación y sobrevida minimizando los riesgos para los pacientes.

1- Cáncer de vejiga

A- Cistoscopia/Resección trans-uretral (RTU-V): Se sugiere no postergar este procedimiento ya que no hay otras alternativas que permitan el diagnóstico, estadificación y tratamiento en el caso de sospecha clínica de TVNI (diagnóstico ecográfico/TC de un tumor vesical, pacientes sintomáticos o con hematuria macroscópica). Es importante realizar una cirugía de calidad, reseca completamente la formación polipoidea e intentar obtener músculo en la muestra. En pacientes añosos, asintomáticos, con comorbilidades y diagnóstico de un tumor único y pequeño (alta sospecha de tumor de bajo grado), la RTU-V puede diferirse hasta que existan mejores condiciones sanitarias. Se recomienda tomar las medidas para realizar el procedimiento de forma ambulatoria para disminuir la exposición del paciente y del equipo de salud.

B- Re-RTU-V: La Re-RTU-V, forma parte del tratamiento estándar de los tumores vesicales de alto riesgo, pero en aquellos pacientes en los que la primer RTU-V fue realizada por un cirujano experimentado, que puede asegurar que la resección fue completa y hay demostración de músculo en la muestra (especialmente el pacientes pT1 a/b), la Re-RTU-V puede evitarse

C-Tumores de vejiga no invasores del musculo (TVNI)

C1- Tumores de bajo riesgo de progresión (riesgo de recurrencia <4%): En aquellos pacientes con pólipos únicos, bajo grado, menores a 3 cm se recomienda continuar con la conducta estándar de recibir inmediatamente de terminada la resección de vejiga una única dosis de quimioterapia intravesical: Mitomicina C (MMC) o Gemcitabina. Se debe intentar que el procedimiento sea ambulatorio, evitando de esta forma internar al paciente.

C2- Tumores de riesgo intermedio (riesgo de recurrencia 10-15%): Este grupo es heterogéneo, donde la recomendación actual es BCG (preferido) o MMC durante un año. Ambas drogas, se deben instilar dentro de la vejiga, con esquemas diferentes de inducción y mantenimiento. La BCG intravesical, ha demostrado ser superior cuando sigue el esquema de Lamm (esquema 6 + 3), el que consta de una inducción de 6 semanas de duración (una dosis por semana) seguida de mantenimiento durante 3 semanas (una dosis semanal) a los 3, 6 y 12 meses. Durante la pandemia se puede ofrecer una inducción de 5 instilaciones solamente o 4 iniciales y espaciar un par de semanas hasta recibir las dosis 5 y 6. Con respecto al mantenimiento, los pacientes pueden recibir 2 instilaciones únicamente, evitando la tercera dosis. Si los pacientes reciben un esquema de 5 + 2, recibirán un esquema adecuado y concurrirá menos veces al centro. Ofrecer menos dosis de lo adecuado, podría representar un tratamiento subóptimo. El esquema de MMC consta de una inducción de 6 semanas (una instilación semanal) y luego una dosis mensual de mantenimiento durante 12 meses. Como alternativa, en aquellos pacientes, añosos, comórbidos, que debutan con tumores pequeños, múltiples (dos pólipos como máximo) o con un único tumor mínimamente > a 3 cm. una alternativa de tratamiento es una única instilación de quimioterapia intravesical pos RTU-V (como si fueran de bajo riesgo). Esto quizás los exponga a mayor riesgo de recurrencia, pero evita realizar un año de tratamiento intravesical, con la consiguiente disminución del riesgo de infección por coronavirus.



C3- Tumores superficiales de alto riesgo (riesgo de recurrencia 30-40 %): Este subgrupo es el que tiene más probabilidad de recaer e incluso de progresar a enfermedad músculo invasiva, por lo tanto el tratamiento no debe posponerse. La indicación de tratamiento es BCG intravesical, inducción y mantenimiento durante 2-3 años, con el esquema de Lamm, como fuese mencionado arriba. El esquema de mantenimiento para estos pacientes es a los 3, 6, 12, 18, 24, 30 y 36 meses.

C4- Recurrencias de tumores superficiales

C4A- Pacientes con tumores superficiales sensibles a la BCG: reiniciar tratamiento endovesical tal como se describe en párrafo anterior

C4B- BCG resistentes-refractario: Estos pacientes tienen un alto riesgo de recurrencia y progresión a tumor infiltrante. El tratamiento estándar al día de hoy es la cistectomía temprana. Una alternativa de manejo en estos días es realizar una RTU máxima con la idea de citorreducir la enfermedad y diferir la conducta quirúrgica definitiva.

D- Tumores uroteliales de vejiga infiltrantes de músculo

D1- Neoadyuvancia: Los que obtienen mayor beneficio de este tratamiento son aquellos que presentan un tumor urotelial T3 y ganglios positivos (N1) por lo que se sugiere priorizar esta estrategia en este grupo de pacientes. El esquema sugerido es cisplatino/gemcitabina por 3-4 ciclos por sobre M-VAC o M-VAC dosis densa a causa de la mayor inmunosupresión potencial de estos últimos. No hay evidencia de que el uso de factores estimuladores de colonia utilizados de forma sistemática tenga algún beneficio, se recomienda seguir un control estricto y utilizarlos en el caso de valores de neutrófilos dentro del rango de neutropenia.

D2- Adyuvancia: si bien no hay estudios fase III que hayan demostrado beneficio con el tratamiento adyuvante, se sugiere realizarla en pacientes que no hayan realizado neoadyuvancia caso de hallazgo de T3 o N1 en la pieza quirúrgica. El esquema sugerido es cisplatino/gemcitabina por 3-4 ciclos.

D3- Tratamiento trimodal: Es una alternativa como tratamiento curativo en pacientes seleccionados con tumores infiltrantes (tumor menor a 5 cm, ausencia de uronefrosis, buena función vesical, RTU-V máxima, ausencia de carcinoma in situ extenso). Si bien los pacientes deben concurrir diariamente al centro para realizar el tratamiento radiante sumado a la aplicación de quimioterapia concurrente, la alternativa a este tratamiento es la cistectomía radical, cirugía con alto riesgo de morbilidad. Por esta razón en los tumores T2 que cumplen con los criterios de selección para realizar tratamiento trimodal, este será la alternativa de tratamiento sugerida. Se podrá ser mas flexibles en relación al tamaño del tumor.

D4- Cistectomía: Sera el tratamiento elegido para los tumores \geq a T3 o N1. Es importante tener en cuenta que la cistectomía radical es una cirugía con morbilidad/mortalidad, alta tasa de reingreso hospitalario y en general, se realiza en población añosa, muy susceptible a infección viral. Si bien esta cirugía puede demorarse, la misma no debe pasar los 3 meses, ya que luego de este período, podría ser perjudicial. Otro capítulo importante, se refiere a la reconstrucción post cistectomía. Dado que se ha encontrado virus SARS-CoV-2 en materia fecal, la apertura intestinal para la confección de la neovejiga/conducto ileal, podría exponer al cirujano y equipo quirúrgico a un mayor riesgo de infección, por lo tanto, debe discutirse con el paciente la realización de una derivación urinaria mas simple, para reducir dicho riesgo y disminuir, además, el tiempo operatorio. El abordaje abierto versus laparoscópico debe discutirse y evaluar los pro y contras de cada uno. Si un paciente tuvo una recuperación favorable luego de la cistectomía, la telemedicina puede ayudar a controlar incisión y ostomías.

D5- Seguimiento de los pacientes luego del tratamiento: Evaluar diferir los controles. En el caso que el tiempo desde el tratamiento definitivo sea menor que un año, se sugiere realizar cistoscopias programadas si es el caso. Evaluar riesgo/beneficio de realizar estudios por imágenes.

E- Tumores uroteliales de pelvis renal



E1- Nefroureterectomía: Se recomienda no diferir el tratamiento quirúrgico por > a 3 meses a causa del alto riesgo de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes

E2- Adyuvancia: Evaluar el riesgo/beneficio de realizar tratamiento adyuvante en estos pacientes. Al momento este tratamiento demostró tener beneficio en supervivencia libre de progresión y no supervivencia global por lo que se sugiere reservarlo para aquellos casos con tumores localmente avanzados.

F- Tumores de vejiga uroteliales metastásicos

F1- Primera línea de tratamiento sistémico:

F1A- Pacientes aptos para tratamiento con cisplatino: se sugiere el tratamiento estándar con esquemas basados en cisplatino de preferencia cisplatino/gemcitabina. Una alternativa es realizar el cisplatino en el día 1 y 8 (cisplatino 35 mg/m² + gemcitabina 1000 mg/m² día 1 y 8) para una mejor tolerancia y menor riesgo de neutropenia.

F1B- Pacientes no aptos para el tratamiento con cisplatino: se sugiere continuar con tratamiento estándar con determinación de PDL1, si es positivo (CPS > 10 %) realizar tratamiento con Atezolizumab o Pembrolizumab, si PDL1 negativo realizar tratamiento con esquemas basados en carboplatino (carboplatino/gemcitabina)

F2-Segunda línea: La inmunoterapia ha cambiado el paradigma de tratamiento en estos pacientes, logrando un porcentaje respuestas duraderas. Por lo que se sugiere continuar con esta conducta estándar (Pembrolizumab, Atezolizumab o Nivolumab) en segunda línea.

F3-Tercera línea: Es escaso el beneficio de realizar tratamiento de tercera línea en esta patología, por lo que se sugiere evaluar el riesgo/beneficio de esta conducta.

2- Cáncer de Próstata

Como regla general para minimizar el número de visitas de los pacientes al centro de salud es aconsejable rotarlos a agonistas LHRH de aplicación trimensual o semestral.

En el caso de los agentes protectores de hueso como ácido zoledrónico y denosumab de la misma manera es preferible optar por el subcutáneo y espaciar las aplicaciones cada 3 meses.

A- Cáncer de Próstata localizado:

Los pacientes con **cáncer de próstata de bajo riesgo** definido por los criterios de D Amico tienen un riesgo muy bajo de progresión y casi nulo de metástasis . Sin lugar a duda en este contexto actual **la vigilancia activa** es la estrategia más adecuada.

En el grupo de riesgo intermedio, tanto sea favorable como desfavorable , el riesgo de avance de la enfermedad en los próximos 6 meses a 1 año es bajo . De ser candidatos a cirugía por corta edad es aconsejable diferir el procedimiento. El tratamiento radiante debe ir acompañado de un curso corto de terapia de deprivación androgénica (ADT), es decir 4 a 6 meses por lo que se puede iniciar dicho tratamiento médico y luego del momento crítico proceder con la radioterapia que implica visitas diarias al centro. Los hipofraccionamientos son una opción adecuada que minimiza riesgos.

En el caso de los pacientes de riesgo alto y más aún menores de 65 años en los que la conducta más indicada es la prostatectomía radical , la misma puede ser realizada con las precauciones necesarias dado que el tiempo de internación postquirúrgico es corto . En el momento más crítico de la pandemia o fase de mitigación es conveniente iniciar con ADT neoadyuvante que puede extenderse por un período de hasta 6 meses. Es adecuado la discusión multidisciplinaria sobre el agregado de abiraterone o enzalutamida a la terapia de deprivación androgénica dados los resultados de múltiples estudios fase 2 que muestran beneficios.

B-Recaída bioquímica:

Dado el potencial curativo de este tratamiento no debería ser suspendido . En los pacientes que presentan recaída bioquímica post PR se sugiere iniciar con ADT y diferir la RT del lecho y/o áreas ganglionares hasta 6 meses. Si bien la utilización de ADT concurrente ha mostrado beneficios fundamentalmente en pacientes con PSA pre RT en rango superior (por encima de 1,5 ng/dl) esta estrategia permite diferir la RT en pacientes con PSA menor a ese valor.



Hay reportes que la ADT y los antiandrógenos serían protectores porque el virus usa TMPRS2 para entrar, justificando el peor pronóstico de COVID19 en hombres.

C-Cáncer de Próstata sensible a la castración metastásico:

Este grupo de pacientes sin dudas es heterogéneo, dado que en un extremo se encuentran los pacientes de debutan metastásicos y con alto volumen o riesgo y en el otro los pacientes que recurren luego del tratamiento del tumor localizado y que tienen una enfermedad oligometastásico, Las drogas aprobadas en Argentina para el tratamiento de estos pacientes son docetaxel y abiraterone. En comparaciones no randomizadas han demostrado ser igualmente eficaces en prolongar la sobrevida global. En el contexto de la pandemia por COVID 19 es de preferencia seleccionar abiraterone para evitar el riesgo de neutropenia febril inducida por la quimioterapia. En breve serán aprobadas otras dos opciones basadas en los estudios Enzamet y Titan: enzalutamida y apalutamida. Es aún más aconsejable utilizar estas opciones ya que no requieren el uso de corticoides como sucede con abiraterone. El uso crónico de los mismos conlleva un riesgo adicional.

D-Cáncer de Próstata resistente a la castración sin metástasis:

Los pacientes con cáncer de Próstata resistente a la castración sin metástasis por tomografía y centellograma óseo se encuentran ante un mayor riesgo de progresión y muerte si su tiempo de duplicación de PSA es menor a 6 meses, Es por este motivo que sólo en este subgrupo se justifica el agregado de enzalutamida o apalutamida.

E-Cáncer de Próstata resistente a la castración metastásico:

Representa el fenotipo letal de la enfermedad y se puede estratificar el riesgo de progresión y muerte en base a distintos factores como la presencia de síntomas y el número y localización de las metástasis. En pacientes asintomáticos u oligosintomáticos la elección debe ser alguno de los nuevos agentes hormonales como abiraterone o enzalutamida. La utilización de radium 223 también es aceptable dada su baja toxicidad sin impacto en el recuento de leucocitos. En pacientes que se enfrentan a un riesgo elevado de eventos en el corto plazo como presencia de dolor o deterioro del estado general o metástasis viscerales será necesario iniciar quimioterapia basada en docetaxel. Si la indicación fuera una segunda línea con cabazitaxel debe utilizarse una dosis de 20 mg/m² y factores estimulantes para minimizar el riesgo de neutropenia.

3- Cáncer de Testículo

Como pauta general cabe aclarar que por la temprana edad de los pacientes y la ausencia de comorbilidades, este grupo no constituye población de riesgo para la pandemia. De todas maneras la utilización de esquemas de quimioterapia de combinación y con toxicidad pulmonar puede ocasionar una situación de vulnerabilidad aumentada, El objetivo de las siguientes recomendaciones es justamente minimizar esos riesgos.

A- Tumores localizados

A1- Seminoma: En el estadio 1 de las opciones de tratamiento en pacientes con presencia de 2 factores de riesgo (tumor mayor a 4 cm e invasión de rete testis) debería elegirse una dosis única de carboplatino ya que la incidencia de neutropenia es extremadamente baja con este esquema. La indicación de radioterapia lumboaortica obliga al paciente a concurrir al menos por dos semanas al centro. En los pacientes que no reúnen los dos factores de riesgo es adecuado el control cercano sin tratamiento adyuvante

Los pacientes que presentan un estadio 2 con adenopatías que no superan los 3 cm pueden ser tratados con radioterapia para obviar la indicación de quimioterapia de combinación durante la pandemia

A2- No seminoma: En este grupo de pacientes utilizar sólo 1 ciclo de BEP adyuvante si el primario presenta invasión vasculo linfática. Esta indicación minimiza la toxicidad manteniendo la eficacia como han demostrado numerosos ensayos clínicos.

A- Tumores metastásicos: En los pacientes con tumores metastásicos usar EP en lugar de BEP para minimizar el riesgo de toxicidad pulmonar, sobre todo si el paciente presenta factores de riesgo para dicha toxicidad

4-Cáncer de Pene



A pesar de ser un tumor infrecuente afecta habitualmente a población vulnerable para infección por COVID 19. En el contexto de esta pandemia la única recomendación diferente de los estándares de tratamiento habituales es reservar la indicación de adyuvancia con esquema basado en cisplatino para pacientes con compromiso ganglionar y la neoadyuvancia para tumores localmente avanzados con inyección positiva.

La alternativa al esquema TIP es prescribir cisplatino y 5-fluorouracilo para minimizar toxicidad medular y asistencia al centro.

Recomendaciones terapéuticas para pacientes con tumores ginecológicos durante la pandemia COVID 19

Frente a la creciente crisis mundial generada por la pandemia asociada a la enfermedad por Coronavirus (COVID-19), mientras muchas naciones implementan estrategias para contener la propagación de la enfermedad, seguimos viendo el gran impacto que esto está teniendo en los trabajadores de la salud que se unen para superar esta trágica infección.

También reconocemos las preocupaciones tanto de los médicos como de los pacientes en lo que respecta al manejo de pacientes Oncológicos. En esta situación especial debemos continuar brindando a nuestros pacientes la más alta calidad de servicios médicos y al mismo tiempo garantizar que maximicemos la seguridad, no sólo de nuestros pacientes y sus familias, sino también del personal médico y todos los equipos asociados que atienden a pacientes tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio.

Al considerar el manejo de la enfermedad debemos reconocer la situación particular de cada centro y adecuar las medidas de acuerdo a las limitaciones y posibilidades que posean.

Debemos considerar opciones que puedan ofrecer a nuestros pacientes un plan de tratamiento que aborde su enfermedad y al mismo tiempo limite el riesgo de exposición.



Teniendo en cuenta estas consideraciones y en base a recomendaciones de Sociedades Nacionales e Internacionales y Opinión de Expertos hemos establecido las siguientes guías para manejo de pacientes con tumores ginecológicos.

Atención en consultorios externos:

- ✓ Restricción de visitas presenciales solo a pacientes nuevas de reciente diagnóstico, consultas que son absolutamente necesarias para abordar problemas oncológicos agudos y urgencias y para aquellas pacientes en tratamiento activo para su enfermedad.
- ✓ Considerar posponer cualquier tipo de intervención que no sea absolutamente necesaria, como estudios de imágenes de rutina o marcadores séricos, en pacientes asintomáticos y que no tienen evidencia de enfermedad según la evaluación más reciente.
- ✓ Se recomienda indicar tratamientos oncológicos urgentes o modificadores de pronóstico.

Consideraciones sobre procedimientos quirúrgicos:

- ✓ Resulta imprescindible considerar opciones terapéuticas que reduzcan el número de procedimientos o intervenciones quirúrgicas que pueden estar asociadas con un tiempo operatorio prolongado, riesgo de pérdida de sangre importante y necesidad de productos sanguíneos, riesgo de infección para el personal médico o requerimiento de internación en unidades de cuidados intensivos.
- ✓ Se sugiere realizar cirugías a cielo abierto dado el mayor riesgo de infección por COVID-19 para el personal de salud en cirugías laparoscópicas (neumoperitoneo por trócares).

Consideraciones particulares para cada patología:

A- Cáncer de cuello uterino

1. Estadios iniciales (tamaño < 4cm):

- ✓ En un entorno donde la cirugía oncológica aún está permitida, se recomienda proceder con la atención estándar (cirugía de WM con/sin ganglio centinela)
- ✓ En enfermedad microscópica o enfermedad de bajo riesgo (<2 cm) se puede postergar la cirugía por 60-80 días y controlar a la paciente en ese período.
- ✓ En situaciones donde no se pueda acceder a la cirugía, se puede considerar como opción terapéutica Radioterapia externa + Braquiterapia +/- QMT concurrente). Personalizar cada caso según edad, acceso a tratamiento radiante o quimio radiante, etc.
- ✓ En centros o servicios que no tengan posibilidad de manejo de leucopenias severas, priorizar la Radioterapia (RT externa + Braquiterapia) sobre la radioterapia/quimioterapia concurrente.

2. Estadios localmente avanzado:

- ✓ En estas pacientes es prioritario indicar e iniciar tratamiento estándar con Radioterapia externa + Braquiterapia + QMT concurrente.



- ✓ Considerar esquemas de QMT con menor riesgo de leucopenias (ej cisplatino monodroga)
- ✓ Considerar la posibilidad de realizar la Radioterapia con hipofraccionamiento (mayor dosis por día y reducir la cantidad de fracciones) para disminuir la cantidad de visitas del paciente. (Discutirlo con el centro radiante).
- ✓ Restringir la RT con campos extendidos a retroperitoneales a las pacientes que presentan ganglios pelvianos evidentes en TAC (no en PET/TC), para evitar prolongar el tratamiento radiante con las frecuentes visitas al centro de radioterapia (y disminuir el riesgo de exposición al COVID 19), así como para disminuir el riesgo de neutropenia dado lo extenso del campo radiante.
- ✓ Según la American Brachytherapy Society, los procedimientos de braquiterapia no deben retrasarse en pacientes sin síntomas de COVID-19. Este tratamiento puede omitirse en pacientes con manguito vaginal ≥ 1 cm.

3. Estadios avanzados:

- ✓ En estas pacientes se debe considerar el inicio de QMT sistémica +/- bevacizumab.

B- Cáncer de endometrio

1. **Pacientes de bajo riesgo** (Histología endometroide, G1, sin infiltración miometrial demostrada en RMN): puede considerarse tratamiento conservador con opciones no quirúrgicas, incluida la terapia hormonal sistémica o dispositivos intrauterinos y reevaluar en 3 meses.
2. **Pacientes de riesgo intermedio/alto**: (G1 con infiltración miometrial, G2, G3 con infiltración miometrial < 0 o $> 50\%$; o histologías de alto riesgo): debe considerarse AHT total + GC (recomendable por vía laparotómica). Indicación de adyuvancia según factores pronósticos postquirúrgicos.
3. Restringir la RT con campos extendidos a retroperitoneos a aquellas pacientes que presentan ganglios pelvianos evidentes en TAC (no en PET/TC), para evitar prolongar el tratamiento radiante con las frecuentes visitas al centro de radioterapia.
4. **Enfermedad avanzada**: debe considerarse una biopsia de tejido para confirmar el diagnóstico e indicar terapia sistémica (quimioterapia UHT según características de la paciente: comorbilidades, riesgo de neutropenia, volumen de enfermedad, etc.).

C- Cáncer de ovario

- Ante una masa anexial o tumor pelviano con sospecha de malignidad se sugiere realizar estudios por imágenes (ecografía doppler, RMN, TAC) y marcadores séricos (Ca 125) para ayudar al diagnóstico.
- En pacientes inoperables por gran volumen de enfermedad, se recomienda la biopsia dirigida por imágenes para obtener muestra histológica antes de indicar quimioterapia adyuvante.

1. Estadios tempranos:

- ✓ Se sugiere realizar cirugía de citorreducción primaria por vía laparotómica. Indicación de adyuvancia según factores pronósticos.
- ✓ Considerar quimioterapia cada 3 semanas +/- Bevacizumab y limitar regímenes "dosis densos" como Carboplatino/placlitaxel semanal; para evitar las visitas semanales a Hospital de día con el riesgo que esto conlleva.



2. Estadios avanzados inoperables (carcinomatosis peritoneal / estadio IV)

- ✓ Considerar QMT neoadyuvante. Reevaluar la situación de la pandemia luego de 3 ciclos de QMT neoadyuvante para evaluar la posibilidad de citorreducción del intervalo. En caso de no disponer de posibilidad quirúrgica, se sugiere completar los 6 ciclos de QMT. Se debe evaluar la posibilidad de obtener diagnóstico por otra vía diferente a la laparoscópica (punción guiada por imágenes).
- ✓ Considerar quimioterapia cada 3 semanas +/- Bevacizumab y limitar regímenes “dosis densos” como paclitaxel semanal; para evitar las visitas semanales a Hospital de día con el riesgo que esto conlleva.
- ✓ Considerar evitar la terapia de mantenimiento en pacientes que hayan completado la QMT adyuvante, ya que puede requerir visitas repetidas para la evaluación de toxicidad, lo que puede suponer una carga adicional para los pacientes, las familias y los equipos de atención médica con el riesgo de exposición adicional a la infección.
- ✓ Para las pacientes que viajan largas distancias para recibir tratamiento, considere la posibilidad de coordinar con los oncólogos locales para administrar la terapia, a fin de evitar viajar, particularmente por vía aérea, y aumentar aún más el riesgo de exposición e infección. Ofrecer una evaluación distante de toxicidad a través de las telecomunicaciones.
- ✓ Para las pacientes que presenten recaída o progresión de enfermedad, las decisiones sobre el inicio de quimioterapia o citorreducción 2ria, deben basarse en el juicio clínico y el potencial de beneficio en función de la respuesta esperada de los agentes disponibles posteriores.
- ✓ Encuanto a los regímenes de quimioterapia a elección (tanto en pacientes candidatas a platino como las que no lo son), tratar de evitar esquemas dosis densos o semanales (ej día 1-8), para minimizar las visitas de las pacientes a HDD (y así evitar riesgo de contagio y sobre-saturación del servicio).

D- Enfermedad trofoblástica

- ✓ Tratamiento estándar. Considerar tratamiento quimioterápico según factores pronósticos. En pacientes de riesgo bajo/intermedio que recibe el regimen de Metotrexate /leucovorina, esta última indicarla por VO).
- ✓ En cuanto al monitoreo frecuente que requieren estas pacientes durante el tratamiento y en el seguimiento se recomienda las consultas a distancia para evitar las visitas frecuentes a la institución

E- Manejo de cuidados paliativos y de apoyo

- ✓ Es imperativo que durante este tiempo de crisis, las mujeres diagnosticadas con cánceres ginecológicos comprendan que las necesidades relacionadas con la calidad de vida, el manejo del dolor y los síntomas y el apoyo de los cuidadores siguen siendo una prioridad de equipo de salud.
- ✓ La colaboración multidisciplinaria debe implementarse para proporcionar una respuesta rápida que asegure la atención de apoyo necesaria, prioritariamente domiciliaria, para proporcionar a las pacientes la atención más integral y al mismo tiempo aliviar volumen hospitalario para que las camas puedan asignarse a pacientes que necesitan atención médica aguda, ya sea relacionada o no con la enfermedad por coronavirus.

D- Cirugías paliativas

- ✓ Considerarlas según el pronóstico oncológico de la paciente y riesgo de vida que suponen su indicación (obstrucción intestinal, perforación intestinal, hemoperitoneo, etc)



Recomendaciones en el tratamiento radiante durante la pandemia COVID 19

A- Puntos claves:

- Ingreso al Departamento de radioterapia solo o con un único acompañante.
- Continuar con tratamientos en curso. Suspensiones sólo indicadas por especialista tratante según condición clínica.
- Diferir inicios en casos muy seleccionados de estadios tempranos de enfermedad (mama - próstata). Los mismos serán discutidos en comité interno de RT y consensuados con oncólogo derivante.
- Control de toxicidad intra-tratamiento será telefónica y se hará presencial en caso de presentar síntomas.
- **Hipofraccionar** la mayor cantidad de tratamientos posibles dentro de protocolos internacionales.
- Pacientes con sospecha de COVID19 no iniciar / continuar RT hasta tener diagnóstico.
- COVID19 positivo: tratar sólo urgencias, a definir con médico radioterapeuta. En horario a definir entre 9 y 15 hs y con medidas de protección adecuadas. El paciente debe concurrir en camilla / silla de ruedas asistido por personal para su traslado a camilla de tratamiento. Se requieren extras 2 equipos de protección para técnico y personal de limpieza (a consensuar con infectología).
- Personal con síntomas sospechoso dar aviso y no concurrir al centro.

B- Desarrollo

Generalidades



Tratamientos en curso: continuar con tratamientos en curso. Suspensiones solo indicadas por especialista tratante según condición clínica.

Consultas de primeras veces: Los pacientes nuevos serán valorados siguiendo los criterios habituales bajo medidas de protección.

Pacientes en tratamientos ambulatorios

- Se regulará al máximo la hora de tratamiento y la hora de llegada al servicio de radioterapia para reducir el tiempo de permanencia en el mismo, así como limitar el número de pacientes en la sala de espera. En ella deben mantener la distancia sugerida (1, 5 metros).
- Se entregará un barbijo quirúrgico a todo paciente que concurra al Departamento de radioterapia y debe permanecer con el barbijo en la sala de espera, en el vestidor y durante la sesión de radioterapia
- **Pacientes con sospecha de infección por COVID-19:** se indicará mascarilla y se pausará tratamiento hasta resultado de la prueba. En el caso de ser una situación clínica que no permite su demora (a definir por comité médico en Radioterapia y consensuado con su oncólogo tratante) se procederá a realizar en las mismas condiciones que si se tratase de un paciente infectado, esto es se tratará extremando las medidas de protección del personal (a consensuar con el Departamento de Infectología) y se tratará en horario a definir entre 9-15 hs.
- **Pacientes Infectados:** se limitará el tratamiento a casos definidos como urgencia por el médico radioterapeuta.

C- Controles de pacientes en seguimiento

Se suspenderán los turnos programados. Serán reemplazados por consultas telefónicas. En caso de pacientes con patología de Cabeza y cuello o que el paciente refiera síntomas asociados al tratamiento radiante, programar visita presencial con su médico bajo medidas de protección (barbijo, antiparras, guantes).

Turnos de alta de Radioterapia

El médico radioterapeuta definirá si se hará por consulta telefónica o presencial en base a los efectos adversos esperados de acuerdo a la patología.

Controles de pacientes en seguimiento alejado

Son turnos no prioritarios por lo que se reprogramarán las consultas luego de pasada la pandemia.

D- Comité interno del servicio

Seguirá funcionando, pero limitando el número de participantes, en un espacio que permita una distancia de 1,5 metro por cada asistente.

Patologías que requieren inicio de radioterapia y esquemas propuestos durante la pandemia COVID 19

- Casos paliativos / urgencias oncológicas (más tratamientos hipofraccionados)
- En pacientes asintomáticos omitir terapia radiante y priorizar tratamiento sistémico



- | | | |
|------|--|----------------------|
| I. | Síndrome de vena cava superior | 20Gy/5fx |
| II. | Flash hemostático | 2Gy/3fx o 20Gy/5fx |
| III. | Síndrome de compresión medular | 30Gy/10fx o 20Gy/5fx |
| IV. | Tratamientos paliativos en columna vertebral | 30Gy/10fx |
| V. | Metástasis óseas (excepto columna vertebral)/ partes blandas | 20Gy/5fx |
| VI. | Metástasis cerebrales | 30Gy/10fx |

Se considerarán los casos para manejo inicial con radiocirugía de acuerdo a guías actuales, que se hará en una sola fracción con las medidas de seguridad adecuadas.

Patologías con criterio definitivo /adyuvante

Cabeza y cuello

TRATAMIENTO RADICAL Y DEFINITIVO

- Tumores escamosos 70Gy/35fx
- Tratamiento adyuvante 60 – 66Gy/30-33fx

Pulmón

- Localmente avanzado tratamiento definitivo 60Gy/30fx
- Adyuvancia de enfermedad N2, evaluar dicha indicación sólo al término de la adyuvancia sistémica
- Evaluar diferir PCI en SCLC

Mama

Cirugía conservadora (Hipofraccionamiento)

- Irradiación volumen mamario 41.6 Gy/16fx
- irradiación volumen más áreas ganglionares 50Gy/25fx

Indicación de boost integrado sobre lecho tumoral ante esquemas normofraccionados en pacientes jóvenes (≤ 50 años) o márgenes positivos. En esquemas hipofraccionados no agregar boost salvo margen positivo, el cual será secuencial.

- Post-mastectomía: Irradiación lecho mastectomía más ASCV 50Gy/25fx

En caso de requerirse normas más estrictas para selección de pacientes en este grupo localmente avanzado: Priorizar tratamiento en T4d, enfermedad nodal residual después de neoadyuvancia, ≥ 4 ganglios positivos (N2), N+ y triple negativo.



Escenarios en los cuales es factible omitir el inicio de tratamiento con radioterapia en cáncer de mama y COVID 19:

- I. **DCIS** con RH (+), en pacientes mayores de 65 años que reciben tratamiento hormonal evaluar caso a caso riesgos y beneficios de tratamiento adyuvante con RDT
- II. **DCIS** en menores de 65 años que cumplan con criterios de: clínicamente oculto, detectado por mamografía, screening o bien hallazgo incidental en la cirugía y que cumplan con los siguientes criterios: <2,5 cm, márgenes > 3 mm y GN1o 2. En estos casos RE+: asegurar terapia endocrina.
- III. **CDI** etapa IA (cT1 N0) de tipo luminal A, mayores de 70 años que reciben terapia hormonal.

Esófago

- I. PREOPERATORIO 45Gy/25fx o 41.4Gy/23fx
- II. DEFINITIVO 50.4Gy/28fx

Recto

- I. PREOPERATORIO 25Gy/5fx
- II. Evaluar en comité temporalidad con cirugía y terapia sistémica
- III. En tumores de recto superior, tto neoadyuvante para preservación de esfínter o T4b 50/25fx

Cérvico-uterino

- I. Tratamientos definitivos con radio-quimioterapia (Estándar)
- II. Para subgrupo de casos con enfermedad avanzada, FIGO IV definir adecuadamente riesgos y beneficios de tratamientos definitivos v/s hipofraccionamientos paliativos.
- III. Realizar braquiterapia como indicación habitual estándar.

Próstata

Se propone diferir el inicio de RT en todos los subgrupos de riesgo e independientemente de la edad del paciente de acuerdo a:

- I. Riesgo bajo-muy bajo seguimiento o vigilancia activa
- II. Riesgo intermedio favorable se desestima inicio de tratamiento durante periodo de contingencia.
- III. Riesgos intermedio desfavorable, altos- muy altos y enfermedad localizada, N (+) inicio de bloqueo androgénico neoadyuvante.



- IV. Radioterapia post prostatectomía por adyuvancia / rescate: Evaluar inicio de terapia hormonal de acuerdo al caso e indicación del oncólogo tratante. Posponer inicio de Radioterapia para luego de superada la contingencia.

SNC Glioblastoma

- Máxima resección quirúrgica 40Gy/15Fx + temozolomide
- Paciente frágil temozolomide

Anexo 1. Física / Técnicos

En acuerdo con las normativas emitidas del Comité de Contingencia del Instituto Alexander Fleming y teniendo en consideración las características propias del funcionamiento del Servicio de Radioterapia, se enuncian las normas a aplicar en la dinámica de dicho Servicio.

“La pandemia por COVID-19 promueve la absoluta necesidad de generar normativas institucionales que recaerán sobre el personal asistencial y administrativo durante este período y serán sujetas a modificaciones periódicas de acuerdo a la evolución y al impacto sanitario en nuestro medio nacional e institucional. La protección de nuestro personal y de los pacientes es nuestra prioridad.

Para el desarrollo de las normativas, se utilizaron las diversas guías difundidas por las distintas autoridades sanitarias y científicas locales e internacionales.” (Comité de Contingencia IAF)

i) Barbijos: Por recomendación de ACEP (Colegio Americano de Médicos Emergentólogos). Se decide que todo personal de salud con o sin barrera de protección (acrílica o vidriada) y que tenga contacto con pacientes usará barbijo quirúrgico por turno de trabajo. Los barbijos serán entregados al personal de salud identificado (uno por día) al ingresar al Instituto y deberá descartarlo adecuadamente al retirarse del mismo, en el recipiente que se encuentra en la salida de la puerta de Zabala.

ii) Guantes de latex: uso en Bunker: Los guantes de látex serán utilizados dentro del búnker, para el posicionamiento del paciente, ubicación de accesorios de posicionamiento o en caso de que el paciente precise de ayuda para reincorporarse de la camilla o ubicarse inicialmente en ella. Desinfectar con alcohol líquido el folio de la hoja de tratamiento si fue ingresada al búnker. Luego del posicionamiento del paciente se descartarán convenientemente los guantes. Los guantes de látex no pueden salir del búnker. Se realizará higiene de manos y superficies con alcohol en gel o alcohol líquido. Higienizar camilla y accesorios antes del ingreso del próximo paciente.

iii) Protección ocular: los técnicos usarán Mascarillas para Protección de Ojos rotuladas con su nombre para todos los tratamientos de Cabeza y Cuello y patologías Pulmonares. También serán utilizadas al realizar máscaras o placas Verificadoras de tratamiento de dichas patologías. Las Mascarillas para Protección de Ojos se higienizan siempre al finalizar la aplicación del tratamiento del paciente, realización de Mascarilla por primera



vez o Placa Verificadora. Higienizar manos y superficies.

iii) Vestuario: Solicitar vestimenta AMBOS en ropería y hasta que se encuentre disponible el vestuario en construcción, cambiarse en el servicio de Radioterapia. Devolver diariamente los AMBOS al retirarse del Instituto.

Recomendaciones en asesoramiento genético durante la pandemia COVID 19

Consultas de AGO durante cuarentena por COVID 19

Durante el período de cuarentena por COVID-19, la sugerencia es limitar las consultas de AGO a las “urgentes” y utilizar preferentemente la consulta remota (tele-consulta o video-consulta).

Se evaluarán caso por caso, la necesidad de una consulta personal (paciente en la institución en coincidencia con horario de atención del personal en la institución)

Fundamentos de la limitación de consultas y la preferencia remota:

- 1) Continuar con la atención de pacientes que tengan necesidades médicas a resolver durante este período
- 2) Evitar el traslado innecesario de pacientes o familiares a la institución, priorizando las medidas de aislamiento/distanciamiento social
- 3) Protección del personal por tratarse de una consulta prolongada (40-60 min)
- 4) No se evaluarán familiares sanos con sospecha de portador ni pacientes oncológicos en control, a fin de evitar la circulación de personas para estudios que no modificarán su conducta dado que los estudios de control (mamografías, ecografías mamarias, RMN mamarias y VCC) se encuentran suspendidos durante este período

Las consultas de AGO continuarán siendo realizadas en conjunto con el servicio de pisco-oncología en forma remota y simultánea (primera vez y entrega de resultados). En caso de requerir consultas de pisco-oncología adicionales, serán acordadas según necesidad del/la paciente.

Los pacientes NO podrán concurrir con familiares (o deberán esperar fuera del consultorio).

Se sugiere continuar con la atención de pacientes con diagnóstico oncológico previo + necesidad de consulta de AGO con carácter de urgencia según las siguientes categorías:

- Pacientes que requieran devolución de resultado de estudio genético solicitado previamente y explicación de implicancias personales y familiares.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario realizando quimioterapia activa y candidata a tratamiento con IPARP en los próximos 6 meses.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama recaído, realizando tratamiento sistémico (quimioterapia u hormonoterapia activa) y candidata/o a tratamiento con IPARP en los próximos 6 meses.
- Pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado, realizando tratamiento neoadyuvante con quimioterapia e interés en opción de cirugía reductora de riesgo (mastectomía bilateral) en el mismo momento operatorio que la cirugía terapéutica o reconstructiva mamaria.
- Pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de páncreas avanzado/metastásico y candidato/a a tratamiento de mantenimiento con IPARP en los próximos 6 meses.



- Pacientes con diagnóstico de segundo primario de mama, ovario, colon y páncreas que requieran modificación de conducta terapéutica según el resultado del estudio genético.
- Pacientes que requieran estudios de inestabilidad microsatelital y/o inmunohistoquímica para tratamiento de inmunoterapia y que la obra social solicite consulta genética como requisito

IMPORTANTE:

Esta metodología es exclusiva para resolver consultas urgentes, en este período de cuarentena y que sean pacientes con diagnóstico de cáncer y bajo seguimiento y control por otros profesionales médicos y consultas previas en el ámbito de consultorios externos del Instituto Alexander Fleming.

NO podrán ser atendidos de manera remota:

- Pacientes de 1° vez en la institución (sin consulta previa con ningún médico de IAF).
- Pacientes que NO tengan diagnóstico de cáncer (personas sanas con familias con antecedentes de cáncer o familiares portadores de mutaciones patogénicas identificadas). En estos casos se sugiere diferir la consulta para luego de la cuarentena
- Pacientes con diagnóstico de cáncer en control o más allá del año de diagnóstico, sin evidencia de recaída o segundo primario

Modalidad:

Consulta de primera vez:

El día anterior a la consulta, el paciente recibirá un mail de confirmación de la consulta (enviado por el médico de AGO) que incluirá:

- un cuestionario en castellano, detallado sobre aspectos emocionales, percepción de riesgo y nivel de ansiedad/angustia
- un cuestionario en castellano, detallado sobre antecedentes personales y familiares requeridos para la consulta (proforma de cuestionario de Family History Tool Invitae)
- un link para poder utilizar la plataforma ZOOM en el horario acordado.

Consultas de entrega de resultado o subsiguientes:

El día anterior a la consulta, el paciente recibirá un mail de confirmación de la consulta (enviado por el médico de AGO) que incluirá el link para poder utilizar la plataforma ZOOM en el horario acordado. Los resultados del estudio genético y un informe de recomendaciones serán enviados luego de la consulta a la casilla de correo del paciente.

Herramientas utilizadas:

- Programa zoom para video conferencia (<https://zoom.us/support/download>),
- Programa SurveyMonkey para cuestionario sobre aspectos emocionales (<https://es.surveymonkey.com/>)
- Plataforma Family History Tool Invitae (<https://www.invitae.com/en/familyhistory>)



Recomendaciones y comentarios generales en cirugía oncológica durante la pandemia COVID 19

Covid 19 no es una enfermedad quirúrgica pero los cirujanos se verán obligados a tomar decisiones. La situación es cambiante por lo que las guías van evolucionando y variando de acuerdo a los conocimientos que se adquieren.

El virus es mucho más contagioso y mórbido de lo que se pensaba, reconoce receptores ACE2 en las células para invadir y estos receptores están en la vía aérea, estomago, intestino, colon, recto, miocardio, células endoteliales músculo, vejiga y cálculos renales, débilmente en piel SNC, hígado.

Cuando contagia puede llevar 20 días de enfermedad severa, 25 en pacientes críticos y puede superar el mes en pocos casos. 50% presenta virus detectable en materia fecal (MF) que puede persistir aún con test negativos nasofaríngeos. No está claramente establecido el contagio por MF y orina pero podría ocurrir y debe prevenirse. En algunas superficies ej. plástico puede durar más de 4 días (quirófanos).

En todos los centros se suprimieron las cirugías programadas no oncológicas.

De acuerdo a la situación local de pandemia se favorecen los tratamientos neoadyuvantes con QT-RT, individualizando y discutiendo las indicaciones. Debe adaptarse a la situación local institucional y pronóstico en la etapa de la pandemia que se esté cursando.

Los tratamientos adyuvantes o mantenimiento con bajo número de beneficio deben ser reevaluados.

El cirujano debe interrogar al paciente por fiebre, viajes, contactos, etc y hacer tomar la temperatura del paciente antes de pasarlo a la sala y debe explicarle los riesgos de una Cx si fuera un covid asintomático.

En España los que se operaron y luego desarrollaron COVID19 terminaron en UCI el 50% y la mitad falleció.

Llamativamente los trasplantados inmunosuprimidos tuvieron mucho mejor respuesta y menor compromiso que los demás quizás por evitar la "tormenta inflamatoria" del virus

En España con pandemia muy activa todos los pacientes hacen test el rápido y TAC de tx sin contraste no más de tres días antes de la cirugía. Con fiebre la cirugía se suspende.

La cirugía la hacen los cirujanos entrenados de la forma más rápida y sencilla dado que "No es época de docencia" que se haga más adelante. Debe disminuir la indicación y realización de resecciones complejas y multiviscerales. No se debería hacer anastomosis de riesgo que puedan complicarse ni aún protegidas es preferible ostomizarlos y reconstruirlas más adelante. Si bien los ingleses suprimieron los procedimientos laparoscópicos, el resto del mundo los realiza y están revisando esa postura.

El personal dentro del quirófano debe ser el mínimo indispensable. La intubación anestésica y los endoscopios son consideradas como procedimientos de alto riesgo y deben hacerse con la protección adecuada. También la limpieza de los endoscopios. Los pacientes con procedimientos endoscópicos deben ser contactados por dos semanas igual que los operados por si tienen síntomas y aislar al personal.

El aerosol con COVID19 puede quedar 3 hs en el quirófano circulando y depositado en la superficie varios días. El personal de quirófano no debe entrar a la sala hasta que el paciente esté intubado y debe retirarse antes de la extubación. El paciente con COVID19 que requiera una cirugía de emergencia de



preferencia debería ser abierta y hecha por el cirujano más hábil. Otras opiniones no descartan la laparoscopia en pacientes COVID19 si no están con respirador, hipóxicos o hipovolémicos aun con neumonías leves si el procedimiento va a ser breve. El neumoperitoneo produce aumento de presión abdominal, elevación diafragmatica, hipercapnia, acidosis, compresión de cava y disminución del retorno, lo que en parte puede corregirse con hiperventilación ,menor presión del neumoperitoneo e hidratación adecuada.

La laparoscopia facilita la ventilación en el post operatorio.

El electrobisturí y el CO2 del neumoperitoneo producen aerosol. Hay demostración que el humo del electro bisturí contiene partículas con virus de hepatitis, HPV, HIV y COVID. La electrocoagulación debe usarse más baja y el mínimo tiempo indispensable. El electro laparoscópico calienta menos y mantiene más virus vivos.

El CO2 no mata los virus. Si bien no hay una clara demostración del contagio por el neumoperitoneo evacuado, unánimemente se determina que no se debe operar pacientes sin filtros para protección de todo el personal. Es un elemento de bajo costo(para nosotros no tan fácil de conseguir). Recomendaron que los procedimientos “ caseros” no deberían utilizarse. El filtro se conecta a un trocar que es el único que se abre para evacuar el neumoperitoneo . Si el trocar filtra por la piel se debe cerrar con puntos. La presión del neumoperitoneo debe ser la mínima indispensable y se debe evitar el trendelemburg prolongado. Se debe extraer la pieza con todo el neumoperitoneo evacuado. Si hay duda de colocar drenajes mejor no ponerlos.

La apertura intestinal aumenta el riesgo de contagio. La cirugía hand assisted está proscrita.

La cirugía laparoscópica no es inferior a la cirugía abierta si se cuenta con filtros, elementos y entrenamiento adecuado.

“ Nos tocará decidir entre el delicado equilibrio entre subtratar enfermos con cancer lo que provocará más muertes a largo plazo,o poner en riesgo por inmunodeprimir con cirugía o quimioterapia y producir más muertes a corto plazo.”



Recomendaciones y comentarios generales de Medicina Interna en cáncer durante la pandemia COVID 19

Las recomendaciones generales acerca del COVID19 y la importancia del cuerpo de clínica médica e infectología brindan el mejor soporte a la fecha para la contención epidemiológica y sanitaria del paciente infectado y no infectado.

Los pacientes con cáncer parecen tener por lo menos dos veces más chance de contraer SARS-CoV-2 que la población general. En una serie de la región de Wuhan, la tasa de infección fue de 0.79% (95% CI = 0.3–1.2), comparada con la incidencia acumulativa del total de diagnósticos en la población, que fue de 0.37%, (41,152/11,081,000) en febrero 2020.

Otra serie china, demostró que un tratamiento quimioterápico realizado en los últimos 14 días, exponía a los pacientes con COVID a un mayor riesgo de desarrollar evento severo (HR=4.079, 95%CI 1.086-15.322, P=0.037). Otro estudio publicado en JAMA enfatizó que entre los pacientes con cáncer que se infectaron con COVID19, menos de la mitad se hallaban bajo tratamiento activo, o sea que no estar bajo tratamiento no resultó un factor de protección a la infección. Allí, los pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas y la edad >60 fueron factores de riesgo independientes para COVID-19.

La labor del oncólogo-hematólogo en el contexto frente al paciente COVID positivo es clave: no solo las decisiones de postergar, indicar o modificar tratamientos, sino identificar en un triage aquellos pacientes que se van a beneficiar con soporte vital avanzado en un hospital con recursos limitados.

En un informe elaborado por el Dr. Esreban Lifschitz y publicado por la SAM (Sociedad Argentina de Medicina), se afirma "...Considerando que 8 de cada 10 muertes reportadas en USA son de mayores de 65 años y que a su vez 10 al 27% de los mayores de 85 infectados murieron (siendo el sub-grupo de mayor mortalidad), existen múltiples consideraciones éticas a la hora de definir las acciones de soporte vital avanzado o su suspensión; la toma de decisiones es multimodal; requiere de un protocolo que debe ser monitorizado y revisado de forma continua y considerando la realidad de cada país y cada región en particular (evolución del número de casos y gravedad, recursos técnicos, y humanos disponibles, camas, etc). Se sugiere que este triage no sea realizado por el mismo proveedor clínico, sino por un oficial de triage con un adecuado soporte de un fuerte equipo clínico. Es crítico recordar que los protocolos de triage, con un eventual límite de edad para esta situación, deberán ser fuertemente considerados, de lo contrario, la estrategia de "primero que llega, primero se atiende" terminará en un uso irracional de los recursos...."

El triage oncológico deberá ser realizado en conjunto con el oncólogo y su equipo de internistas, para otorgar a cada uno el recurso adecuado para su enfermedad.



El flujograma de Felipe Melgar y col, puede ayudar a tomar decisiones en lo que respecta a uso del recurso respirador y otras medidas en terapia intensiva. En lo que respecta al paciente con cáncer, puede ser utilizada la Escala Paliar.

Si bien las decisiones clínicas no deben ser regidas por scores, en la pandemia, estos índices pueden resultar de utilidad para ayudar a los médicos tratantes a otorgar recursos finitos y escasos, a quien mas pueda beneficiarse.

Indicaciones del testeo viral en nuestra práctica: a toda persona sospechosa de portar COVID19

Definición de caso sospechoso de COVID-19

Toda persona que consulte o sea evaluada en el triage o miembros del establecimiento que presente:

Fiebre y uno o más síntomas respiratorios

- | | |
|--------------------------|------------------------|
| *Tos | *Alteración del gusto |
| *Odinofagia | *Alteración del olfato |
| *Dificultad respiratoria | *Diarrea |
| *Mialgias | |

sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica.

Neutropenia febril durante la pandemia:

Todo paciente que ingrese con neutropenia febril será considerado sospechoso de COVID19

Terapias anti-virales profilácticas:

No hay evidencia actual sobre el uso de la terapia antiviral profiláctica para COVID-19 en pacientes inmunodeprimidos o con cáncer. La terapia antiviral profiláctica dirigida a otras infecciones virales debe continuarse de acuerdo con las pautas clínicas estándar y las prácticas institucionales. Hay distintos fármacos en investigación como la hidroxicloroquina, remdesivir, lopinavir, pero hasta la fecha ninguno de estos ensayos han sido específico para pacientes con cáncer.

El manejo de los pacientes sospechosos de COVID19 o con COVID 19 se explicita en el anexo del "Comité de Control de infecciones del Instituto Fleming"



Recomendaciones para la salud mental en cáncer y pandemia COVID 19

La contención del paciente y la familia en el escenario del cáncer es compleja. Frente a la disrupción de la pandemia y la cuarentena obligatoria, este escenario se complejiza aún más. Por primera vez el mundo se ve envuelto en una situación única, inimaginable hasta en el pensamiento más fantasioso y errático del siglo XX y XXI.

La crisis orgánica, material, física, psíquica y social alcanza los niveles más elevados de la sociedad moderna, siempre ajustada a realidades sociales ambiguas, extremas y disímiles.

El soporte psicológico en esta pandemia será necesario para prevenir el distress emocional severo en todos los actores.

Los números de contagiados, recuperados, fallecidos y recontagiados, incrementan la sensación de incertidumbre, ya presente en la enfermedad oncológica.

La salud mental tiene un desafío en su saber, conocimiento adquirido durante décadas, que ahora se pone en juego frente a esta nueva realidad, en la que se muestra que, tanto ayer como hoy, todos somos pacientes.

Tolerancia, comprensión, rutinas de ejercicios físicos, alimentación apropiada e información adecuada evitando la sobre-información, son algunos puntos clave para disminuir el temor y reducir la ansiedad.

Manejar la angustia ante la percepción del posible contagio, aún sabiendo las medidas de precaución, contención y cuidado generadas en la institución.

La salud de los agentes sanitarios, la economía hogareña, la disponibilidad de la medicación, son temas de preocupación dentro del seno de las familias.

- Reconozca sus emociones.
- Infórmese.
- Identifique los pensamientos que puedan generarle malestar.
- Comparta su situación con las personas más cercanas para encontrar la ayuda y el apoyo que necesita.
- Desarrolle nuevas herramientas para la comunicación
- Respete los momentos de descanso y placer.

El Servicio de Psicooncología estará disponible para los pacientes y todo personal de salud y administración de la institución que así lo desee o necesite.

Conclusiones Cáncer y COVID19

La pandemia por COVID19 ha llevado a generar cambios sin precedentes en la comunidad mundial y oncológica. De acuerdo a la IARC, en Argentina se diagnostican 350 casos de cáncer por día y la mortalidad por cáncer en el 2018 alcanzó a 18.000.000 de personas en todo el mundo. Desde el primer caso de COVID 19 detectado en noviembre del 2019 en China, hasta el primer caso que ingresó a Estados



Unidos el 19 de enero del 2020, la cifra mundial actual ha alcanzado 1.844.000 casos en todos los continentes con 113.948 muertes. La prioridad es establecer políticas sanitarias adecuadas para la correcta distribución de recursos para el manejo de la pandemia y para sostener el tratamiento de pacientes con cáncer.

Durante la pandemia, las guías o pautas serán dinámicas de acuerdo a cada país, región o institución, de acuerdo al número de casos COVID y frecuencia de los distintos tipos tumorales. El cáncer consume un número significativo de recursos de la salud. Dado que la oncología es transversal en la utilización de recursos desde la prevención primaria, secundaria, diagnóstico, tratamiento activo y seguimiento, la estratificación de la prioridad de los recursos y decisiones es fundamental.

El número de pacientes fallecidos por COVID19 en Argentina al día de hoy (12 de abril 2020) ha alcanzado la cifra de 90 casos. La hostilidad progresiva del clima probablemente incremente el número de casos, sumado a la ausencia de vacuna o tratamientos específicos para COVID19. Inicialmente en nuestro país el aislamiento social y obligatorio ha demostrado ser una herramienta trascendente para la contención del contagio viral.

En la decisión cotidiana para impartir tratamientos o procedimientos diagnósticos, el equipo sanitario equilibra junto con el paciente y familia las potenciales opciones. Hoy día ante la pandemia COVID19, este equilibrio es fundamental para mantener flexible al sistema de salud, atendiendo todos los pacientes con la mejor opción médica disponible.

Indefectiblemente hay tumores como páncreas y pulmón que amedian intervención temprana. Existe cierta flexibilidad en etapas tempranas de cáncer de mama, cérvix y próstata, que si bien pueden ser diferidas, la calidad de la evidencia científica para realizarlo es baja.

La identificación de numerosos puntos de posibles contactos para el contagio viral como las visitas, infusiones, laboratorios, estudios por imágenes, radioterapia, internaciones es fundamental para preservar la salud del cuerpo sanitario, administrativos y pacientes.

La implementación de estrategias no tradicionales tiene su puerta abierta. Innovar ordenadamente y con una estructura vertical.

En etapas de crisis o pandemia es fundamental la "Comunicación, el orden y la capacidad resolutive".

El cuidado del paciente con cáncer no entra en la palabra "opcional". Es nuestra prioridad.

Equipo Sanitario del Instituto Alexander Fleming

