

Tratamiento farmacológico oncológico paliativo

Palliative pharmacological therapies in cancer

J.L. García, I. Rubio, G. López-Vivanco, R. Fernández

Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza. Barakaldo.

Introducción

El cáncer constituye la segunda causa de muerte en Occidente, sólo por detrás de las enfermedades cardiovasculares, siendo su coste total a nivel personal, familiar, social y económico difícil de valorar. En España los tumores malignos ocasionan un 25% del total de las defunciones, destacando en el varón por localizaciones las neoplasias de pulmón, próstata y colorectal, mientras que en la mujer serían los tumores malignos de mama, pulmón y colorectal las causas fundamentales de muerte por cáncer.(1)

En cuanto a datos pronósticos se puede considerar que sólo un 40% de las neoplasias malignas (excluyendo los carcinomas de piel) se curan con los tratamientos actuales, por tanto a un número muy importante de los pacientes con cáncer solo se les podrá ofrecer un tratamiento de carácter paliativo. Dicho tratamiento paliativo, a diferencia del curativo donde la cirugía tiene un papel fundamental, recaerá básicamente en terapias farmacológicas. En los últimos años los avances en el conocimiento de la patogenia del cáncer han permitido el desarrollo de nuevas terapias, mas específicas, que ayudaran a conseguir una mayor supervivencia de estos pacientes y en último término conseguir la curación de los mismos.

Definición

El tratamiento médico paliativo en Oncología podría definirse como aquella terapia farmacológica que no siendo capaz de conseguir la curación del paciente neoplásico, perseguiría como objetivos fundamentales el aumento de la supervivencia y el control de los síntomas tumorales como medio básico de mejorar la calidad de vida de estos enfermos.

Correspondencia:
Dr. J.L. García
Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces
48903 Cruces-Barakaldo. Bizkaia
Recibido: 9-4-2002
Aceptado: 11-2-2003

Debe considerarse que el arsenal oncológico terapéutico actual tiene un impacto limitado en cuanto al aumento de supervivencia en la mayoría de tumores malignos, siendo su papel mas destacado la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes. La calidad de vida puede definirse como el grado en que las expectativas y ambiciones de una persona son comparadas y satisfechas por la experiencia actual, siendo sus factores determinantes de tipo fisiológico, psicológico o social. (Tabla 1) (2).

Tipos de tratamiento

QUIMIOTERAPIA: el mas empleado, se emplea generalmente vía intravenosa, pudiendo usarse en monoterapia o mas frecuentemente como combinación de varios citostáticos. Se clasifican en distintas familias:

1. Alquilantes: como la ciclofosfamida, el busulfan o la lomustina, añaden un radical a la molécula de ADN impidiendo su replicación.
2. Cisplatino y análogos: como el cisplatino o el carboplatino que forman uniones dentro de la cadena de ADN bloqueando su función.
3. Antimetabolitos: como el metotrexato, el 5 fluorouracilo, la citarabina, la fludarabina que inhiben la síntesis de precursores de nucleotidos y / o interfieren la síntesis ADN.
4. Agentes inhibidores de la topoisomerasa: como la doxorubicina o el irinotecan, que inhiben a estas enzimas cuyo papel es fundamental para la replicación del ADN.

5. Agentes antimicrotubulos: como los taxanos o los alcaloides de la vinca que actúan inhibiendo el sistema de los microtúbulos, fundamental para la función celular.

6. Otros: como la bleomicina, la suramina con mecanismos de acción variados

HORMONOTERAPIA: se usa en el tratamiento de aquellos tumores malignos cuyas células tienen una dependencia hormonal para su crecimiento, como el cáncer de próstata y de mama. Se administran fundamentalmente por vía oral. Sus mecanismos de acción son muy variados: bloqueo de receptores hormonales como el tamoxifeno o la flutamida, inhibición de enzimas que participan en la síntesis de hormonas como el anastrozol o bloqueo del eje hipotálamo-hipofisario como los análogos de la LHRH o los progestágenos.

INMUNOTERAPIA: basado en el uso de sustancias que potencian el sistema inmune como la interleukina II y los interferones, usados en el tratamiento del melanoma y el carcinoma renal. (3)

NUEVAS TERAPIAS: en relación a la aparición de nuevas estrategias terapéuticas que buscan fundamentalmente conseguir una mayor especificidad en la lucha contra la célula tumoral. Pueden agruparse en 4 grupos:

1. *Terapia génica*: consiste en la transferencia de ácidos nucleicos a un paciente. Pueden usarse varias estrategias como inhibir la expresión de oncogenes tumorales, administración de una copia normal de un gen supresor, aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales o transferencia de genes asesinos suicidas.(3)

TABLA 1
Factores determinantes de la calidad de vida (2)

FISIOLOGICOS	PSICOLOGICOS	SOCIALES
Síntomas de la enfermedad	Conducta	Estilo de vida
Dolor	Principios morales	Dependencia social
Toxicidad de los tratamientos	Grado de satisfacción	Problemas laborales y económicos
Enfermedades intercurrentes	Objetivos vitales	Actividad corporal. Movilidad
Alteraciones actividad sexual	Autoestima	Tiempo perdido en consultas y hospitales
Imagen corporal	Ansiedad / Depresión	Cultura

- 2. *Inhibidores micromoleculares*: Recientemente se han desarrollado agentes antitumorales diseñados racionalmente para actuar sobre objetivos moleculares específicos, buscando una menor toxicidad y una mayor eficacia antitumoral. Dentro de este grupo estarían los inhibidores de las tirosin-quinasas de los receptores de factores de crecimiento epidérmico (como el ZD 1839) o del factor de crecimiento plaquetario (STI 571).(4)
- 3. *Anticuerpos monoclonales*: como el trastuzumab, dirigido contra el dominio extracelular de la oncoproteína erbB-2 (perteneciente a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico) que se sobreexpresa en un 20-30% de los carcinomas de mama, actuando por citotoxicidad celular mediada por anticuerpos mas efecto citostático directo.
- 4. *Vacunas antitumorales*: pretenden potenciar la respuesta inmuno específica contra el tumor. Existen diversos tipos: vacunas de células tumorales inactivadas, con células tumorales transfectadas con genes de citocinas, con péptidos tumorales o con células dendríticas portadoras de antígenos tumorales.(5)

Hay que tener en cuenta que todas estas nuevas terapias (con la excepción del trastuzumab cuyo uso ha sido aprobado en el cáncer de mama) deben considerarse como experimentales, recomendándose su uso sólo dentro de ensayos clínicos.

Respuesta al tratamiento según localización tumor

A continuación se hará un breve repaso del tratamiento farmacológico paliativo en algunos de los tumores sólidos malignos mas frecuentes.

CARCINOMA DE PULMON NO MICROCITICO: constituye el 80% de los carcinomas de pulmón, planificándose un tratamiento similar en sus distintos subtipos histológicos. La quimioterapia (QT), con esquemas de poliquimioterapia basados en cisplatino consigue tasa de respuestas objetivas (RO) en torno al 20-30% . Es interesante

recaltar que hasta un 60-70% de estos pacientes presentan mejoría sintomática, con ganancias en supervivencia demostradas en 4 meta-análisis, incluso ventajas económicas respecto al tratamiento exclusivamente paliativo (6). Por tanto debe ofrecerse tratamiento QT paliativo a todos estos pacientes, siempre que presenten estado general adecuado, con ECOG menor o igual de 2 (Tabla 2), y no presenten patología concomitante que lo contraindique.

CARCINOMA DE PULMON MICROCITICO: la QT ofrece en este tipo de neoplasia un porcentaje de RO del 70-80%, con incremento de supervivencia de 10-11 meses con la administración de tratamiento citostático (cisplatino mas etopósido).

CARCINOMA COLORECTAL: la QT paliativa aumenta en 6 meses la supervivencia con un 40% de mejoría sintomática. El citostático mas utilizado es el 5-fluorouracilo (5-Fu), normalmente en combinación con ácido folínico o en infusión continua con una tasa de RO del 20-30%. En los últimos años han aparecido nuevos citostáticos como el oxaliplatino y el irinotecan, este último con supervivencia al año en 2ª línea del 36% versus 14% con sólo tratamiento de soporte, y que actualmente se está incorporando a la primera línea en combinación con 5-Fu con ventaja respecto a los esquemas clásicos en respuestas y supervivencia.(7)

CARCINOMA DE MAMA: el tratamiento sistémico paliativo tiene un impacto muy importante en esta neoplasia tanto en supervivencia (mediana de 17-20 meses con supervivencia a los 5 años del 10%, que llega al 30-40% en pacientes con metástasis óseas exclusivamente) como en calidad de vida. La hormonoterapia (HT) se emplea en tumores con receptores hormonales positivos y metástasis óseas, en partes blandas o viscerales no masivas con tasa de RO similar a QT y escasa toxicidad. Se suele emplear tamoxifeno en 1ª línea, seguido por inhibidores de la aromatasa y progestágenos. Si la paciente no tiene indicación de tratamiento hormonal de inicio o tras progresión al mismo, se empleará QT con fármacos clásicos como la ciclofosfamida, la doxorubicina, el metrotrexato y el 5-Fu, normalmente en

combinación con porcentaje de RO del 60-70%. En los últimos años se han introducido los taxanos (paclitaxel, docetaxel), con aumento de la supervivencia en 2ª línea e incorporación progresiva a la 1ª con posibles ventajas respecto a los esquemas clásicos.

CARCINOMA DE OVARIO: la QT produce en esta neoplasia una tasa de RO del 70% con una mediana de supervivencia de 38 meses con esquemas de cisplatino (o carboplatino) mas paclitaxel. Previamente, y pese a ser estadios avanzados, la cirugía debe intentar la máxima citoreducción, pudiendo tener tambien un papel importante la QT intraperitoneal. En 2ª línea se emplearían citostáticos de reciente aparición como el topotecan, el oxaliplatino o la doxorubicina liposomal.

CARCINOMA GÁSTRICO: la QT produce un aumento de la supervivencia de 6 meses con mejoría en la calidad de vida, usando citostáticos como el cisplatino, 5-Fu, doxorubicina o etopósido en combinación, con una tasa de RO 20-40% y mediana de supervivencia de 8-10 meses.

CARCINOMA DE PÁNCREAS: la QT produce mejoría sintomática en un 25% de casos, con tasa de respuestas baja (10 -15%) y sin impacto en la supervivencia, empleándose citostáticos como el 5-Fu o la gemcitabina.

CARCINOMA DE VEJIGA: se produce aumento en la supervivencia usando QT, con un 33% de pacientes (con datos de buen pronóstico), vivos a los 5 años con esquemas clásicos como el M-VAC (metotrexato, vimblastina, doxorubicina y cisplatino), pudiendo emplearse nuevas combinaciones como cisplatino mas gemcitabina de eficacia similar y menor toxicidad.

CARCINOMA DE PRÓSTATA: la HT juega un papel fundamental en el control de este tumor con clara mejoría en la calidad de vida y la supervivencia, con respuestas mantenidas de 12-18 meses. Se suelen emplear antiandrógenos, análogos de la LH-RH solos o en combinación (doble bloqueo androgénico). Tras progresión al tratamiento hormonal se emplea la QT, sin claro impacto en la supervivencia, con esquemas como mitoxantrone mas prednisona o estramustina.

CARCINOMA RENAL: la QT ofrece pobres resultados con tasa de RO menor del 10%. Se puede emplear interferón con tasa respuestas 10-20% o interleukina 2 con porcentaje de respuestas similar y duración de las respuestas algo mayor.

MELANOMA: el tratamiento citostático ofrece malos resultados en el tratamiento de este tumor con mediana de supervivencia de 8 meses y tasa de RO del 20-30% con drogas como la dacarbazina o la temozolamida. Se pueden emplear también

TABLA 2
Criterios de la ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (1)

GRADOS	CARACTERÍSTICAS DEL ENFERMO
0	Activo, capaz de realizar todas las actividades sin restricciones
1	Ligera restricción de la actividad, capaz de desarrollar trabajos sedentarios
2	Incapacidad para cualquier actividad normal, pasa menos del 50% encamado
3	Capacidad limitada para valerse por si mismo, pasa mas del 50% del tiempo encamado
4	Incapaz de valerse por si mismo, esta encamado todo el tiempo.

esquemas con interferon o interleukina 2, aunque con resultados similares.

CARCINOMA AREA ORL: se utilizan combinaciones de QT como la asociación cisplatino mas 5-Fu, metrotexato en monoterapia o nuevas drogas como los taxanos, con 30% tasa de respuestas y un 20% de supervivientes al año.

Conclusiones

1. El tratamiento farmacológico paliativo en Oncología puede ofrecer ventajas en la supervivencia y calidad de vida en la mayoría de los tumores malignos.
2. Debe realizarse una valoración cuidadosa de estos pacientes para determinar la posibilidad de realizar un tratamiento sistémico paliativo, teniendo en

cuenta los deseos del paciente, su edad, estado general y posible patología concomitante asociada. Dicha valoración debe ser llevada a cabo por los especialistas en Oncología Médica, que son los únicos que disponen de una capacitación adecuada para ello.

3. El conocimiento progresivo de los mecanismos implicados en el origen y desarrollo del cáncer permitirán obtener nuevas terapias que consigan un incremento efectivo de la supervivencia y en último término la curación del paciente, así como una individualización progresiva de los tratamientos antineoplásicos.

Referencias bibliográficas

1. López-Lara F, González San Segundo MC, Santos Miranda JA, Sanz Rubiales A. "Manual

de Oncología Clínica". 3ª ed. Valladolid: Universidad de Valladolid; 1999.

2. Díaz Rubio E. "El ensayo clínico en Oncología". 1ª ed. Madrid: Ediciones Ergón;1995.

3. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. "Cancer Principles and Practice of Oncology". 6ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.

4. Rowinsky EK. "La búsqueda de los resultados óptimos del tratamiento del cáncer en una nueva era de fármacos antitumorales diseñados racionalmente para objetivos específicos". *Drugs* 2000; 60 Suppl 1: 1-15.

5. Cortés-Funes H et al. *Oncología Médica*. 1ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 1999.

6. Felip E, Rosell R. *Libro del año Oncología 2001*. 1ª ed. Barcelona: Grupo Saned; 2001.

7. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-914.