

TRATAMIENTO PALIATIVO ESPECÍFICO EN PACIENTES CON CÁNCER

Purificación Martínez del Prado

La demanda social en los aspectos paliativos de la medicina se ha incrementado en los últimos 20 años. El envejecimiento de la población (16% de ancianos en 2001), el aumento del número de enfermos con cáncer y SIDA son algunos de los factores desencadenantes. En el año 2015 morirán 62 millones de personas en el mundo: 39% de enfermedades cardiovasculares, 16% de enfermedades infecciosas y 15 % de cáncer. En la comunidad europea uno de cada tres europeos desarrolla cáncer en la segunda mitad de la vida y uno de cada cuatro fallece a causa del tumor, muriendo al año 730.000 personas. En España se esperan 150.000 casos nuevos al año con 92.000 muertes anuales. Los avances en los métodos diagnósticos y de las estrategias terapéuticas ha hecho posible situar las tasas generales de curación del cáncer cercano al 50%.

En el ámbito de la oncología clínica, cuando la expectativa médica no es la curación, la paliación tiene como objetivo el aumento de la supervivencia de los pacientes, el incremento del intervalo libre de progresión, la mejora de la calidad de vida y el alivio de los síntomas. El tratamiento paliativo del paciente con cáncer se puede dividir en inespecífico y específico.

El tratamiento inespecífico trata el síntoma producido por la enfermedad, sin tratar la causa que lo produce. Ejemplos son los tratamientos analgésicos, antieméticos y antiinflamatorios.

El tratamiento específico trata de aliviar los síntomas que produce la enfermedad mediante la actuación sobre la causa que los provoca, ya sea el tumor o sus metástasis. Ejemplos son la quimioterapia en el cáncer de pulmón metastático, la radioterapia en las metástasis óseas.

Entre las estrategias paliativas específicas se encuentran la quimioterapia, la hormonoterapia, la inmunoterapia, la radioterapia y la cirugía.

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

En cualquier indicación de tratamiento con quimioterapia paliativa debe valorarse los efectos secundarios de los esquemas de tratamiento y su repercusión en la calidad de vida del paciente.

Debe considerarse la situación clínica del paciente, la edad biológica, la extensión de la enfermedad, las patologías concomitantes, los tratamientos previos, el intervalo libre de la enfermedad, la eficacia del tratamiento, y la supervivencia esperada con y sin el tratamiento, las características psicológicas y sociales sin olvidar el deseo del paciente.

Los nuevos esquemas de tratamiento son más activos y menos tóxicos por lo que el uso de la quimioterapia paliativa se está incrementando como tratamiento paliativo. La valoración de la respuesta al tratamiento se realiza con el parámetro de supervivencia libre de progresión, lo que se traduce en un aumento de la supervivencia global y con el efecto que la quimioterapia tiene sobre los síntomas derivados del cáncer por lo que la mayoría de los ensayos clínicos en los últimos años están incorporando cuestionarios de calidad de vida en aquellas patologías como el cáncer de páncreas y pulmón en los cuales es difícil alcanzar porcentajes elevados de supervivencia.

El ensayo clínico en Oncología Médica es la principal herramienta para aplicar a la clínica los fármacos estudiados en sus diferentes fases. En determinadas patologías en las cuales no existen tratamientos eficaces es la mejor alternativa.

HORMONOTERAPIA PALIATIVA

El cáncer de mama, próstata y endometrio son tumores hormonosensibles. El tratamiento con hormonoterapia es un tratamiento paliativo en la enfermedad metastásica dependiendo de determinadas características tumorales.

En el cáncer de próstata metastático, el tratamiento hormonal con bloqueo androgénico completo o no es el tratamiento de elección como primera línea.

En el cáncer de mama, la expresión de receptores hormonales de estrógeno y/o progesterona es condición indispensable para la utilización de la hormonoterapia paliativa porque se consideran factores predictivos de respuesta. Los fármacos utilizados son los inhibidores de la aromataasa, el tamoxifeno, etc. Debe tenerse en cuenta la comorbilidad de la paciente, la edad, los tratamientos previos, si

existe o no enfermedad metastásica visceral, la supervivencia libre de enfermedad,

Los progestágenos se utilizan en el cáncer de endometrio recurrente o metastático.

Los análogos de la somatostatina en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos con/sin síndrome carcinoide.

INMUNOTERAPIA PALIATIVA

La estrategia en este campo se ha centrado en activar el sistema inmunitario celular y puede realizarse de tres maneras: administración de citoquinas, inmunoterapia adaptativa e inmunoterapia adaptativa específica o vacunas. La más utilizada es la administración de citoquinas, como el interferon alfa y la interleuquina 2. Las otras dos modalidades están en investigación.

La administración de interferon alfa 2 b y la interleuquina 2 asociados o no a quimioterapia se utilizan en el tratamiento del carcinoma renal metastático en primera línea. Cuando existen metástasis pulmonares puede utilizarse la interleuquina 2 inhalada. El problema de la administración de citoquinas como terapia reside en los efectos secundarios importantes sobre todo de la interleuquina 2 a altas dosis. Recientemente en ASCO 2007, Escudies et al., presentaron un estudio fase III en el cual se asocia INF alfa 2 a junto con inhibidores de la angiogénesis como el bevacizumab frente a INF en monoterapia obteniéndose una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y del porcentaje de respuestas objetivas y mejoría en la supervivencia global con tendencia a la significación.

NUEVOS FÁRMACOS

El avance del desarrollo farmacológico en cáncer se ha dirigido en los últimos años hacia la identificación de las dianas moleculares específicas que permitan diseñar fármacos de interacción con ellas y desencadenar una respuesta clínica en la enfermedad. Tumores como el cáncer de mama, pulmón no microcítico, colon, tumores

del estroma gastrointestinal, hipernefoma, hepatocarcinoma etc., se están beneficiando en la actualidad de estos nuevos fármacos.

El cáncer de mama presenta positividad para Her 2 neu entre el 22 y 30 % según diferentes estudios. Desde 1981 que se clonó el gen murino her2/neu se han estudiado estrategias para inhibir Her2. En 1998 se aprobó el Trastuzumab en monoterapia en US para el tratamiento del cáncer de mama metastásico que sobre expresa Her2/neu lo que ha implicado un aumento de la supervivencia de estas pacientes. Es un anticuerpo humanizado, con un componente de unión al antígeno combinado con Ig G humana, dirigido contra un epitopo del dominio extracelular del Her2.

Los inhibidores multitarget como lapatinib, que es un inhibidor dual de HER-1 y HER-2 presentes en el 27-30% y 20-25% respectivamente se administran por vía oral y está pendiente de aprobación tras fracaso a trastuzumab. Sunitinib es un inhibidor tirosin kinasa de VEGFr, PDGFR, KIT y FLT3, también se administra por vía oral y está en estudio.

Los inhibidores de la tirosin-kinasa erlotinib y gefitinib inhiben de forma selectiva, específica y reversible la actividad tirosinkinasa del receptor de factor de crecimiento epidérmico. Indicados en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico en segunda línea tras fracaso a una primera línea de quimioterapia. Son fármacos con efectos secundarios diferentes a los de la quimioterapia y menos tóxicos. También se están realizando estudios en otro tipo de tumores como páncreas, asociándolo o no a quimioterapia, y han logrado una pequeña mejoría en la supervivencia.

El estándar del tratamiento del cáncer colorrectal metastático ha variado en los últimos años y se dirige en la línea de regímenes de combinación de quimioterapias. Estos regímenes han incrementado el tiempo a progresión y supervivencia global en estos pacientes pero todavía quedan limitaciones. 2 fármacos nuevos como el cetuximab que bloquea la unión de EGFR y del TGF-alfa y el bevacizumab que se une al VEGF libre han demostrado en ensayos clínicos fase II y fase III han demostrado beneficio en el cáncer de colon.

El cetuximab en estudios preclínicos ha demostrado que aumenta la eficacia de la radioterapia. En primera línea en enfermedad recurrente y/o metastásica de cáncer de cabeza y cuello los diferen-

tes estudios publicados demostraron que cetuximab no altera el perfil de seguridad de la quimioterapia. Se han realizado estudios de radioterapia y cetuximab frente a radioterapia obteniéndose beneficio en la supervivencia y del control locoregional de la enfermedad.

El bevacizumab también se está estudiando en otras patologías como el cáncer de mama, pulmón, riñón.

Los tumores estromales gastrointestinales, son resistentes a la quimioterapia. Desde que el imatinib mesilato, inhibidor específico de proteínas tirosinquinasa, inhibe c-kit (CD117) y bcr-Abl y PDGFR y el receptor para las células stem, el tratamiento de estos pacientes ha mejorado en supervivencia libre de enfermedad y en calidad de vida al tener efectos secundarios diferentes y menos tóxicos que la quimioterapia.

El hepatocarcinoma es un tumor heterogéneo sin una opción de tratamiento de primera línea para la enfermedad avanzada sin opciones para tratamiento locoregional. Llovet et al, en ASCO 2007 presentaron un estudio con Sorafenib que es un inhibidor multiquinasa. Tiene actividad antiangiogénica y antiproliferativa, inhibe VEGFR, PDGFR, c-Kit, IL-3, RET y Raf/MEK/ERK. En pacientes con hepatocarcinoma Child-Pugh A se ha obtenido una mejoría en la mediana de supervivencia y al tiempo sin síntomas.

En el carcinoma renal metastásico los inhibidores multiquinasa como sunitinib en primera línea y el sorafenib en segunda son nuevos fármacos diana de reciente aprobación que han aumentado la supervivencia libre de progresión de estos pacientes.

Todas estas opciones de tratamiento permiten un mejor control de la enfermedad avanzada. Lo importante es que muchos de los fármacos nuevos actuales se están estudiando en situaciones de enfermedad localizada lo cual permitirá en un futuro un incremento progresivo de las tasas de curaciones.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Stjernsward, J. Palliative medicine. A global perspective. En: Doyle D., Hanks G.W.C., Mac Donald, N., eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University Press. Oxford 1993: 803-815.
2. Moeller, J.O. et al. Cancer in the EC and its Member Status. Eur J Cancer 1990; 26:1167-1256.
3. Camps Herrero et al. Manual SEOM de Cuidados Continuos. 2004.
4. De Vita et al. Cancer Principles and Practice of Oncology 7th Edition. 2005.
5. IX Simposio de Revisiones en Cáncer. Revisiones en Cáncer Vol. 21, Supl 1, 2007.
6. García Foncillas, J. Biología Molecular del Cáncer. 1 Edición, 2005.