FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CHILE

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 11:
ONCOLOGÍA

Tema 11.3:
TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Dra. Olga Barajas

TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Dra. Olga B. Barajas B.
Oncóloga Médica.
Servicio de Oncología.
Hospital Clínico Universidad de Chile

La oncología es una especialidad multidisciplinaria, los pacientes se discuten en comités, conformados por oncólogo médico, cirujano, radioterapeuta, patólogo, radiólogo, y otros especialistas según el tipo de cáncer, para definir en conjunto la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica para cada caso en particular.

En el paciente oncológico es prioritario el diagnóstico histopatológico antes de instaurar la quimioterapia o cualquier otro tratamiento, como norma debe haber evidencia histológica o citológica de células neoplásicas y un cuadro clínico consecuente con el diagnóstico del cáncer que se esté considerando. Si no hubiese dicha correlación deberá buscarse información adicional (clínica, patológica, apoyo de imágenes, marcadores tumorales, etc.) que permita al médico oncólogo hacer un diagnóstico unificado y preciso.

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer, es importante determinar la ***extensión o el estadío*** de la enfermedad, realizado a través de exámenes complementarios tomografía de tórax, abdomen y pelvis, cintigrama óseo según sea el caso. Aunque no hay un sistema de estadificación único que se utilice universalmente para todos los cánceres, el sistema desarrollado conjuntamente por el American Joint

Committe on Cancer (AJCC) y el **TNM** Committee of the Intrnational Union Against Cancer (UICC) es el que más se utiliza para la etapificación de los tumores sólidos. Este se basa en el estadio o tamaño del tumor primario (**T)**, ganglios linfáticos regionales (**N**) y metástasis a distancia (**M**), en algunos cánceres además se tiene en cuenta el grado de diferenciación del tumor **(G)**.
El estadío del tumor resulta de agrupar todas las categorías posibles TNM y G en los ***Estadios I, II, III y IV*** que son relativamente homogéneos respecto al pronóstico.

Una vez establecido el diagnóstico y el estado en el cual se encuentra el paciente se define el tratamiento a seguir, y para ello existen diferentes estrategias:

A. CIRUGIA : es el método más antiguo y eficaz para alcanzar curación, se utiliza cuando el cáncer está localizado o localmente avanzado, buscando resecar completamente la enfermedad (Cirugía Radical o curativa)
En otros casos para resecar metástasis aisladas Ej. en hígado, pulmón o cerebro, y finalmente puede estar dirigida a solucionar complicaciones provocadas por tumores como por ejemplo cuadros dolorosos por compresión, sangrado etc.

B. RADIOTERAPIA : La acción biológica de la radioterapia se basa en que las
radiaciones ionizantes presentan la capacidad de producir radicales libres al interaccionar con la materia y ceder la energía que vehiculizan, produciendo roturas de enlaces en moléculas biológicas, siendo la más sensible el DNA. Si producen inactivación

celular se denomina “daño letal”, y si producen lesiones más o menos reparables se denomina “daño subletal”.

Se utiliza en el tratamiento de la enfermedad local o regional posterior a cirugía con un fin curativo, pero también es adecuada como tratamiento paliativo de distintos problemas como las metástasis óseas, el síndrome de vena cava superior, metástasis ganglionares locales y otras.

C. QUIMIOTERAPIA: La quimioterapia abarca muchos medicamentos que poseen actividad para destruir las células cancerosas por medio de la intervención de puntos específicos del ciclo celular. Como las células cancerosas son de más rápido crecimiento que las células normales se ven más afectadas en su proceso de maduración y crecimiento y mueren.

Hay que tener en cuenta que las células normales comparten este proceso de maduración a un ritmo más lento y por lo tanto también se ven afectadas por dichos tratamientos, lo cual origina los efectos colaterales; ejemplo de ello son las células sanguíneas, el folículo piloso y las mucosas entre otros. Por lo tanto a la hora de seleccionar un fármaco eficaz, el objetivo será encontrar el que inhiba el crecimiento celular o controle la célula cancerosa con el mínimo efecto tóxico sobre el paciente.

Las células tumorales se caracterizan por presentar un proceso de crecimiento en el que han perdido total o parcialmente su sensibilidad a los factores normales de control, y como resultado su crecimiento es desordenado.

El crecimiento de un tumor depende de varios factores que están interrelacionados:

- La duración del ciclo celular o tiempo promedio que invierte una célula que acaba de completar la mitosis en crecer, redividirse y volver a sufrir mitosis. La proporción relativa del tiempo que emplea la célula por ejemplo en la fase de síntesis de ADN puede relacionarse con la sensibilidad a un fármaco determinado.
- La fracción de crecimiento o fracción de células que experimentan división celular.
- El número total de células que componen la población es clínicamente importante dado que es un índice de lo avanzado que esta el cáncer, en este sentido hay que recordar que se necesitan 10^9 células para que un tumor sea clínicamente evaluable (1 gr.)
- La tasa de muerte celular intrínseca del tumor es difícil de medir en los pacientes.

Ciclo celular: es similar al de las células normales (Figura 1). El crecimiento celular se inicia en el periodo postmitótico (fase G1) durante el cual se producen las enzimas necesarias para la síntesis de ADN, ARN y otras proteínas. A esta fase le sigue un periodo de Síntesis (fase S) en el que tiene lugar toda la síntesis de ADN de cada ciclo; al terminar este, la célula entra en un periodo premitótico (fase G2) durante el cual se lleva a cabo la síntesis de ARN y de proteínas. A este intervalo sigue inmediatamente la mitosis (fase M) al término de la cual tiene lugar la división física, formándose dos células hijas, cada una de las cuales entrará en fase G1. La fase G1 se encuentra en equilibrio con el estado de reposo G0 (fase G0) en el cual las células son relativamente inactivas con respecto a la síntesis de macromoléculas y, en consecuencia son

insensibles a muchos de los antineoplásicos, particularmente a aquellos que afecten directamente a la síntesis de macromoléculas.

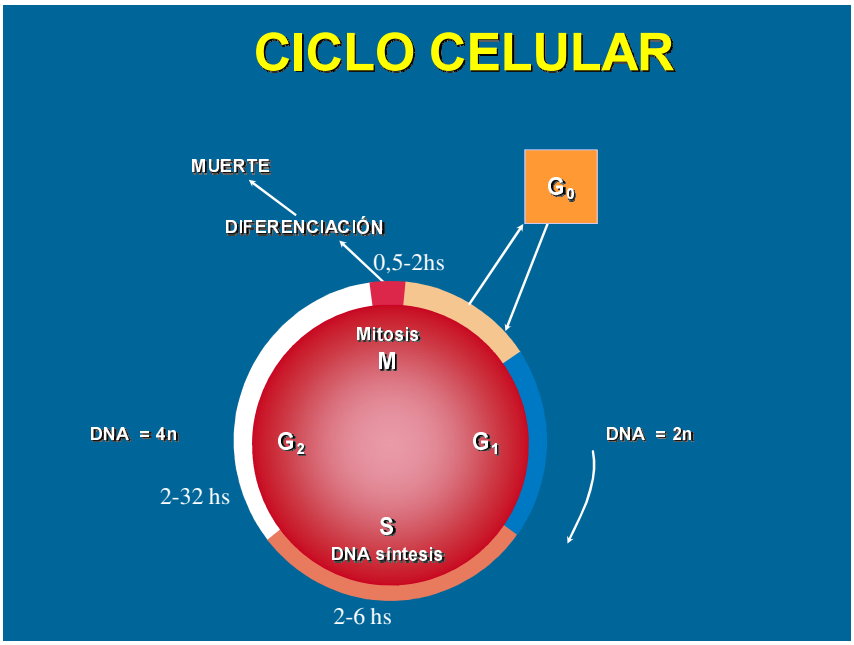

Figura 1.

La mayoría de los antineoplásicos se pueden agrupar de acuerdo a su manera de actuar y si lo hacen en una fase específica del ciclo celular, tal como se aprecia en la Tabla N°. 1:

Alquilantes	Antimetabolitos	Inhibidores mitosis	Antibióticos	Otros
Cisplatino	Metotrexato	Etopósido	Doxorrubicina	Hidroxiurea
Busulfan	Fluoruracilo	Taxanos	Bleomicina	Procarbacina
Ifosfamida Ciclofosfamida	Citosina	Vincristina	Daunorrubicina	L-asparaginasa
Melfalan	Arabinosido	Vinblastina	Mitomicina C	

Tabla N° 1

En general se utilizan combinaciones de fármacos (**poliquimioterapia**) para el tratamiento del cáncer dado que se ha visto mayor eficacia en cuanto a tasa de respuesta y prolongación en sobrevida. Este efecto probablemente se deba a que se utilizan fármacos que posean un mecanismo de acción y toxicidad distintas, todos se deben utilizar a la dosis máxima tolerada (DMT) y se deben elegir aquellos que desde el punto de vista experimental hayan demostrado sinergia (potenciación de la efectividad).

TIPOS DE QUIMIOTERAPIA:

- **Adyuvante:** Se utiliza después de haber realizado la cirugía, sus objetivos son reducir la tasa de recaídas y aumentar la sobrevida global de los pacientes, ejemplos: cáncer de mama, cáncer de testículo, cáncer de colon, etc.

- **Neoadyuvante:** Es la quimioterapia que se realiza previo al tratamiento quirúrgico, su objetivo es reducir el tamaño tumoral para realizar cirugías conservadoras (ej. Cáncer de mama), para preservar un órgano o función (cáncer de recto, cáncer de laringe etc.) en algunas ocasiones se encuentran respuestas patológicas completas lo cual confiere un mejor pronóstico.
- **Paliativa:** Este tipo de quimioterapia se realiza en pacientes con tumores avanzados o metastáticos cuyo fin no es la curación sino disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida de dichos pacientes aumentando de esta manera el tiempo libre de progresión y la sobrevida global, ejemplo cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata y otros.
- **Radioquimioterapia:** es la asociación simultánea o concomitante de quimioterapia con radioterapia, con el fin de aumentar la tasa de respuesta y/o curación. Ejemplo cáncer gástrico.
- **Quimioterapia de rescate o segunda línea:** cuando se utiliza un esquema de quimioterapia alternativo debido a falta de respuesta, recaída precoz o toxicidad acumulada.

D. HORMONOTERAPIA: es el uso de hormonas, o sustancias antagonistas o agonistas de ellas con el fin de detener el crecimiento tumoral.

El cáncer de mama tiene una clara relación con la actividad hormonal y es por ello que muchos estudios han asociado su presencia con la edad de la menarquía, de la menopausia y del primer embarazo. Además se ha evidenciado que alrededor de 70% de las biopsias en el cáncer de mama muestran receptores de

estrógenos (**RE**) y de progesterona (**RP**) positivos, lo cual es marcador pronóstico y hace susceptible a dichas pacientes al tratamiento hormonal sea con tamoxifeno o con inhibidores de aromatasa.

Otro cáncer posible de tratar con hormonas es el cáncer de próstata, produciendo tasas de respuesta hasta en 75% de los pacientes, con una duración media de 18 meses, al cabo de los cuales se hace resistente a la hormonoterapia, debiéndose cambiar el tratamiento por quimioterapia en los pacientes que estén en condiciones de recibirla.

Modalidades de hormonoterapia:

1. **Ablativa:** se basa en la extirpación de órganos endocrinos como la oforectomía quirúrgica o por radioterapia y la orquiectomía quirúrgica, o médica con análogos de LHRH.
2. **Aditiva:** basada en la administración de sustancias exógenas que modifican el ambiente tumoral como los estrógenos (dietiletilbestrol) en cáncer de próstata, derivados de la progesterona (medroxiprogesterona o megestrel) en cánceres de mama, endometrio, próstata y riñón y glucocorticoides en enfermedades hematológicas.
3. **Competitiva**: impiden la acción de determinadas sustancias bloqueando la acción de determinados receptores por diferentes mecanismos, por ejemplo los antiestrógenos (tamoxifeno), antiandrógeneos (ciproterona, flutamida, etc), inhibidores de la aromatasa (aminoglutetimida, letrozol, etc), agonistas de la

LHRH (leuprolide, goserelín) y somatostatina y análogos (octreotide).

E. INMUNOTERAPIA: su objetivo fundamental es estimular la respuesta inmunológica del huésped contra el tumor, engloba una variedad de fármacos y enfoques terapéuticos que continúan desarrollándose a partir de un mayor conocimiento de la biología de las células tumorales y su relación con el medio ambiente que las rodea. Las más utilizadas son:

1. **Anticuerpos Monoclonales:** contra HER-2 en cáncer de mama (Trastuzumab), anti-EGFR en cáncer de cabeza y cuello, colon y pulmón (Cetuximab), anti CD20 linfocitos B (Rituximab), anti VEGF en cáncer de colon y pulmón (Bevacizumab) , anti c-kit o CD 117 en GIST y LMC (imatinib) y otros en estudio.
2. **Citoquinas:** interferon, intrleuquinas, factor de necrosis tumoral.
3. **Moléculas pequeñas:** sunitinib en cáncer renal, sorafenib.
4. **Terapia celular adoptiva:** son células efectoras autólogas, se activan y se expanden ex vivo y posteriormente son reinfundidas al paciente como células activadas asesinas contra determinadas células (LAK lymphokine-activated cells)
5. **Vacunas:** inmunoterapia específica que se encuentra en investigación.

ESTADO DE SALUD, ESCALAS

El estado de salud hace referencia al nivel de actividad que el paciente es capaz de realizar, es una medida independiente de cuánto ha afectado el cáncer o sus situaciones mórbidas al paciente y un indicador pronóstico de la probabilidad de que el paciente responda y tolere el tratamiento que se va a realizar.

Las escalas más utilizadas son:

1. Performance status (PS) Zubrod (ECOG y OMS)

Asintomático	0
Sintomático con actividad normal	1
Menos del 50% día en cama	2
Más del 50% día en cama	3
Postrado en cama	4

2. Performance Status (Karnofsky)

Asintomático	100%
Sintomático, actividad normal	90%
Actividad normal con esfuerzos	80%
Capaz de cuidarse a sí mismo	70%
Ocasionalmente requiere ayuda	60%
Necesita ayuda, cuidado médico	50%

frecuente	
Incapacitado, cuidados especiales	40%
Incapacidad severa	30%
Muy enfermo, tratamiento de apoyo	20%
Agonizante	10%

En general un paciente esta en condiciones de recibir tratamiento con quimioterapia si su nivel de desempeño es ECOG máximo 2 y KPS mayor o igual a 60%.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento puede medirse mediante la supervivencia, cambios objetivos en el tamaño del tumor, disminución de marcadores tumorales, cambios subjetivos, encuestas de calidad de vida, disminución en cantidad y tipo de analgesia utilizada, mejoría en performance status, mejoría de apetito, incremento de peso , etc.

En la actualidad existe un método validado para evaluar la respuesta en tumores sólidos, conocido como RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)

Para realizar dicha medición se toman lesiones BLANCO o medibles (son lesiones que en al menos una dimensión sean mayores a 2 cm con TAC convencional ó más de 1 cm. con TAC helicoidal), se toman las lesiones representativas hasta un

máximo de 5 por órgano comprometido y 10 lesiones en total. Posteriormente se suman los diámetros mayores (DM) y este será el resultado que se compara con el tamaño de las mismas lesiones tomadas como basales antes de iniciar la quimioterapia.

Criterios de Respuesta:

1. **Respuesta Completa:** desaparición de las lesiones blanco.
2. **Respuesta Parcial:** disminución del 30% en la suma de los diámetros mayores.
3. **Progresión de la Enfermedad:** aumento de un 20% o más en la suma de los diámetros mayores.
4. **Estabilización de la Enfermedad:** sin cambios, está entre la respuesta parcial y progresión de enfermedad y sin aparición de nuevas lesiones.

CASO CLINICO 1

Paciente de 43 años, con antecedente de úlcera duodenal que requirió gastrectomía subtotal en 1998. Consultó en febrero de 2005 por cuadro de dos meses de evolución caracterizado por vómitos postprandiales, pirosis y baja de 10 Kg. de peso.

Se realizó endoscopia digestiva alta, que mostró una lesión ulcerada Bormann III en sitio de anastomosis gastroyeyunal, la Biopsia reportó Adenocarcinoma tubular infiltrante. El estudio de diseminación con tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis fue negativo para metástasis.

La primera opción terapéutica para éste paciente es :

a. Radioterapia paliativa.
b. Cirugía con criterio oncológico.
c. Quimioterapia adyuvante.
d. Inmunoterapia.
e. Quimioradioterapia.

La respuesta correcta es b, cirugía resectiva con criterio oncológico, buscando dejar al paciente sin enfermedad, dado que con el estudio realizado se descartó enfermedad diseminada que contraindique dicho procedimiento.

CASO CLINICO 2

Paciente de 60 años, sexo femenino, con antecedente de HTA en tratamiento con Enalapril, consultó por dolor en región lumbar irradiado a extremidad inferior derecha, EVA 7/10, que comenzó hace 1 mes y cada vez responde menos a los analgésicos comunes. Además refiere disminución de peso cuantificada en 3 Kg, y anorexia.

Al examen físico destaca paciente pálida, anictérica. Hemodinamia estable, en examen mamario se encontró nódulo de consistencia firme, de 3 x 4 cm, adherido a planos profundos en cuadrante superoexterno de mama derecha. Limitación por dolor para la movilización de extremidad inferior der, sin déficit neurológico.

Se realizó Biopsia core de la mama, resultado compatible con carcinoma ductal infiltrante de mama, con RE (+) , RP (+), cerbB2 (-)

El estudio de diseminación evidenció metástasis óseas (columna dorso-lumbar) y hepáticas.

El tratamiento a seguir en ésta paciente con quimioterapia es de índole:

a. Curativo.
b. Adyuvante.
c. **Paliativo.**
d. Neoadyuvante.

e. Quimioterapia de segunda línea.

La respuesta correcta es **c**, dado que nos enfrentamos a un cáncer de mama en Etapa IV

BIBLIOGRAFIA

- Vincent T. DeVita, Jr. Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg, CANCER Principles and Practice of Oncology. 7th
- Roland T. Skeel, Quimioterapia del Cáncer. Sexta Edición.
- Richard Pazdur, MD et al, Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, nineth edition.
- Basega R. The cell cycle. N Engl J Med 1981; 304:453-459
- Yarbro JW. The scientific basis of cancer chemotherapy. In : Perry MC, ed., The Chemotherapy Source Book. Baltimore : Williams and Wilkins, 1996: 3-18
- www.nci.org
- www.nccn.org
- www.asco.org