

SEMINARIO ESMO PARA LOS PACIENTES - RESUMEN DE LAS SESIONES (VERSIÓN ESPAÑOLA)

1. CANCER Y SU TRATAMIENTOS

1.1 Transformación de células normales en células tumorales: Conceptos básicos sobre biología tumoral y cómo esta determina la terapia

Dr. Matti S. Aapro, Institut Multidisciplinaire d'Oncologie, Clinique de Genolier, Genolier, Suiza, aapro@cdg.ch

Diversas formas de cáncer

Las denominaciones de los distintos tipos de cáncer aluden al tipo de células sanas de las que se derivan éstos. Los cánceres situados en zonas fuera del sistema circulatorio se conocen como "tumores sólidos" y habitualmente son carcinomas o sarcomas. Un cáncer originado en el epitelio (la piel, el aparato digestivo, las vías respiratorias) es un carcinoma. Un cáncer procedente del tejido conectivo (cartílago, hueso, músculo, etc.) es un sarcoma. Los tumores malignos que surgen de tejido que no es ni epitelial ni conectivo se conocen por otros nombres, por ejemplo, los melanomas, que se originan a partir de células pigmentadas.

Los cánceres de células que normalmente circulan en sangre comprenden:

- Los linfomas, que se originan en el tejido linfático;
- Las leucemias, que proceden de células inmaduras de la sangre y la médula ósea;
- Los mielomas, que se derivan de una célula linfática especial llamada plasmocito.

Características de las células cancerosas

Crecimiento, invasión y los genes

El cáncer comprende diversas manifestaciones de comportamiento celular descontrolado. Una propiedad común que define las células cancerosas es que éstas proliferan localmente (aumento en cantidades mayores de lo normal, un rasgo compartido con las lesiones benignas, llamadas tumores) y que se pueden desplazar desde esa área hasta otra (el proceso llamado metástasis). Todo esto es resultado de los cambios en el control de los procesos celulares, dirigidos por los componentes de los cromosomas. Los cromosomas constituyen el núcleo (el centro de mando) de la célula. Los cambios en estos componentes de los cromosomas, llamados genes, formados por ADN (ácido desoxirribonucleico) conforman las alteraciones genéticas. Estas alteraciones, que a menudo se denominan mutaciones, pueden afectar a los genes referidos como protooncogenes y a los genes supresores de tumor. Algunos genes producen defensas de la célula (por ejemplo, el "p53", a menudo llamado el "guardián del genoma"), otros regulan el proceso de muerte celular en caso de anomalía, un proceso llamado apoptosis (como el "bcl-2"). En la actualidad es posible identificar muchos de estos genes así como sus productos, que pueden convertirse en objetivos de la terapia, como se describe en alguna otra parte de este curso. Algunos fármacos anticancerosos se dirigen a alterar los cromosomas, ya que muchas células cancerosas no cuentan con un mecanismo de reparación eficaz. Otros fármacos atacarán los sistemas que sostienen la célula (el microesqueleto de la célula, compuesto de túbulos), especialmente durante la división celular. La introducción de la técnica del *biochip de ADN*, un método para la detección de miles de

genes en una única investigación, promete abrir nuevos caminos para la definición del comportamiento y el tratamiento de las células cancerosas.

Por qué una célula se transforma en cancerosa

Muchas agresiones a los mecanismos de control normales de la célula pueden llevar a una célula normal a transformarse en célula cancerosa. Este hecho se ha estudiado a fondo en el cáncer de colon. Normalmente existen varias etapas antes del desarrollo de un cáncer. Entre los factores reconocidos como “cancerígenos” destacan los siguientes: sustancias contenidas en el tabaco (cabeza y cuello, pulmón, vejiga, otros cánceres), alcohol (cabeza y cuello, cáncer de esófago), algunos virus (cáncer de cérvix, algunos linfomas, cáncer de hígado (hepatoma)), rayos ultravioleta del tipo B (melanoma, otros cánceres de piel), radiaciones accidentales (cáncer de tiroides, leucemias y linfomas). La incidencia del cáncer y la mortalidad disminuirían si se aplicaran las medidas adecuadas para reducir la exposición a dichos agentes.

El entorno de la célula

El tejido de sostén alrededor de la célula se denomina estroma. El estroma, junto con sus vasos sanguíneos, es el objetivo del mecanismo activo de la diseminación celular (proceso metastático). El cambio de este mecanismo (que depende de las enzimas, algunas de las cuales se denominan metaloproteinasas), y especialmente de los vasos localizados formados como respuesta a las señales enviadas por las células tumorales (llamado neoangiogénesis (angio: vaso; génesis: creación) forma parte de las nuevas terapias antitumorales. Es importante comprender que la diseminación del tumor (metástasis) es principalmente un proceso activo y no simplemente el resultado de la dispersión mecánica de las células tumorales.

Estimuladores del crecimiento

Muchos tumores crecen bajo la influencia de factores estimuladores del crecimiento: hormonas (por ej. los estrógenos en el cáncer de mama; la testosterona en el cáncer de próstata) u otros agentes, algunos de los cuales, como la familia de los factores de crecimiento epiteliales, son actualmente objetivos de tratamiento y se comentan en alguna otra parte de este curso. Los receptores de factores de crecimiento (incluido el Her-2, o receptor neu), están presentes (expresados), algunas veces sobreexpresados, en la superficie de la célula tumoral de tan sólo algunas células cancerosas. Así pues, no todos los cánceres responden a las sustancias pretendidas por este mecanismo. La señal que pone en marcha el ligando del factor de crecimiento a su receptor dentro de la célula normalmente conduce al crecimiento y/o división celular. Esta señal consiste a menudo en una vía multipaso que utiliza enzimas denominadas quinasas (algunas veces muy específicas de un cierto mecanismo, como comentaremos después en el caso de la quinasa relacionada con bcr-abl) o transferasas. Los fármacos dirigidos a estas enzimas se encuentran en fase de investigación. Otros mecanismos de la célula tumoral son también objetivos de fármacos, como aquellos (los antimetabolitos) enfocados a algunas vías que conducen a la producción de genes.

Reconocimiento de la superficie celular

Todas las células poseen en su superficie diversos componentes que permiten que el organismo las reconozca como parte del cuerpo, y esto gracias a los glóbulos blancos llamados linfocitos y monocitos. Una célula tumoral puede presentar a veces componentes superficiales anómalos o anormalmente abundantes (algunos de los cuales se denominan “determinantes”). Estos determinantes de la superficie celular pueden hacer que los linfocitos

y monocitos reaccionen y ataquen directamente a la célula o mediante la creación de proteínas llamadas anticuerpos. Esto rara vez sucede, pero actualmente se pueden utilizar anticuerpos artificiales para el tratamiento de algunos cánceres y la estimulación de las células defensivas también se hace posible mediante diversos sistemas. Algunos de estos tratamientos se conocen como “inmunoterapia”.

Conclusión

Las células cancerosas proceden de células sanas que han adquirido una capacidad de crecimiento descontrolado y de diseminación por el organismo. La comprensión de los diversos mecanismos de control implicados permite el desarrollo de métodos de tratamiento.

1.2 Argumentos a favor de los métodos convencionales de tratamiento: Hormonas, quimioterapia y radioterapia: Cuándo y Porqué.

Prof. Dr. Simon Van Belle, University Hospital, Dept. Medical Oncology, Gante, Bélgica

El objetivo del tratamiento del cáncer es el mismo que el de cualquier otra enfermedad: lograr la curación o controlar los síntomas asociados a la enfermedad, denominado también tratamiento paliativo, logrando así alargar la vida y mejorar la calidad de la misma.

El tratamiento del cáncer depende del tipo del tumor y el estadio en el que se encuentra, de sus propiedades básicas y de su comportamiento clínico. La prueba definitiva para la verificación de una terapia concreta es el ensayo clínico.

Las terapias convencionales en el cáncer comprenden la cirugía, la radioterapia y el tratamiento médico.

El objetivo de la cirugía y de la radioterapia es el tumor en sí (terapia local), mientras que el fondo de la terapia médica consiste en evitar la diseminación del cáncer.

La radioterapia utiliza energía en forma de partículas atómicas, que son absorbidas por las células cancerosas, las cuales bien directa o indirectamente dañan el ADN de las mismas. Existen tres tipos de radioterapia: teleterapia, braquiterapia y terapia con radionúclidos.

La aplicación clínica de la radioterapia depende del tipo de tumor (la sensibilidad del mismo a la radiación), su estadio y su ubicación. Este tratamiento puede utilizarse bien como terapia única o bien como parte de un régimen más complejo para la paliación de los síntomas. Se incluyen varios ejemplos para ilustrar las posibilidades de la radioterapia.

Aproximadamente un 70% de todos los cánceres presentan diseminaciones abiertas u ocultas. La terapia médica es la única opción para controlar este tipo de situaciones, aunque también se puede utilizar para potenciar otros tratamientos, posibilitar la cirugía y, a menudo, como parte del tratamiento global del cáncer.

La quimioterapia utiliza sustancias citotóxicas para matar las células cancerosas, pero no es una técnica específica, lo que significa que posee efectos secundarios. La clasificación de estas sustancias citotóxicas se basa en su mecanismo de acción; en la práctica clínica varios de estos medicamentos se combinan para obtener mayores resultados, superar la resistencia y disminuir los efectos secundarios.

La terapia hormonal se basa en la propiedad única que poseen algunos tipos de cánceres, que pueden ser estimulados o inhibidos por hormonas. Esta propiedad se deberá comprobar siempre antes de que pueda aplicarse esta terapia.

Las terapias tradicionales siguen siendo la primera opción en cuanto al tratamiento, pero un resultado óptimo depende de su administración correcta por parte de los especialistas en oncología y de la colaboración interdisciplinar.

1.3 Nuevos tratamientos para el cáncer: nuevos biológicos, tratamientos multimodales.

Prof. Stefano Cascinu, Azienda Ospedaliera di Parma, Parma, Italy

Resulta realmente extraordinario que en la última década se han duplicado nuestros conocimientos sobre las ciencias naturales y la biología. Cada día aprendemos más acerca de la biología del cáncer y ahora debemos traducir estas observaciones en nuevos métodos de diagnóstico, detección y tratamiento del cáncer. Aunque las aberraciones genéticas responsables de la expresión del fenotipo maligno son muchas, se pueden clasificar principalmente en dos grupos: oncogenes y genes supresores de tumores. Los oncogenes producen productos proteicos, bien en exceso en un momento inadecuado o bien de forma aberrante. En cualquier caso, el resultado es una señal que fomenta la proliferación celular. Los genes supresores de tumores hacen aumentar la proliferación celular en su ausencia y, en este caso, una posible estrategia de tratamiento es la de restaurar la función del gen ausente a través de un vector viral o de otro tipo. No obstante, los oncogenes presentan blancos más atractivos para los planteamientos farmacológicos que pretenden generar moléculas capaces de inhibir la función de una proteína expresada en exceso o de forma aberrante.

Se presentarán algunas nuevas estrategias de tratamiento tales como la inhibición de la transducción de señal y de la angiogénesis.

Inhibición de la transducción de señal.

La comunicación de célula a célula resulta imprescindible para los procesos fisiológicos y patológicos asociados a los organismos multicelulares. La transducción de señal desde el entorno extracelular de la célula diana hacia su núcleo es un proceso mediado por receptores. A menudo dichas señales son determinantes en la proliferación de la célula. Algunos de los receptores que intervienen en los procesos críticos a través de la señalización por y entre células tumorales y tejidos importantes del huésped son los receptores de tirosina quinasa. La inhibición de dichos receptores puede tener implicaciones clínicas de importancia.

La familia del factor de crecimiento epidérmico

El factor de crecimiento epidérmico (EGF) o familia Erb está formada por cuatro miembros: el receptor EGF también conocido como ErbB1/HER1; ErbB2/HER2; ErbB3/HER3; ErbB4/HER4. Los receptores HER generalmente se expresan en una cantidad de tejidos de origen epidérmico, mesenquímico y neural, y la expresión no regulada de los receptores HER, particularmente de HER1 y HER2, ha sido relacionada con la malignidad de varios tipos de tumores humanos. Dada la importancia de la vía metabólica de los receptores EGF en la biología tumoral, se han desarrollado distintos planteamientos para bloquear la activación o función de los receptores HER en células cancerosas.

El primer planteamiento terapéutico desarrollado iba dirigido contra el cáncer tipo HER2. Los avances más significativos en las terapias orientadas a HER2 se han conseguido utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra el dominio extracelular de la proteína HER2. Dichos anticuerpos demostraron inhibir de manera eficaz el crecimiento de tumores y células transformadas que expresaban niveles elevados de HER2. Concretamente, el Herceptin (trastuzumab) como único agente, determinó cerca del 25% de las respuestas en pacientes con carcinoma mamario en los que se sobreexpresaba el citado receptor. Contrariamente, aquellos pacientes en los que no se observó sobreexpresión no obtuvieron beneficio alguno del tratamiento. Un aspecto importante de estas terapias es la de poder seleccionar a los pacientes, evitando así someter a tratamientos inútiles a aquellos pacientes que no exhiben el objetivo del tratamiento. Más interesante aún fue la administración semanal de Herceptin en combinación con taxanos o con doxorrubicina y ciclofosfamida, con lo que se consiguió

umentar significativamente la duración de la respuesta, el tiempo transcurrido hasta el avance de la enfermedad y la supervivencia en pacientes con carcinoma mamario metastásico de primera línea. Actualmente se están estudiando otras combinaciones, particularmente vinorelbina y Herceptin. Estos resultados son tan prometedores que se siguen realizando ensayos en el marco adyuvante. En estudios preclínicos sobre el carcinoma pulmonar en los que se utilizó una combinación de Herceptin y agentes citotóxicos, se observó una inhibición del crecimiento supra-adictivo de estirpes celulares que expresaban HER2. Sin embargo, los primeros resultados de la combinación de la quimioterapia con trastuzumab son decepcionantes. Esto puede ser debido a la limitada incidencia de tumores pulmonares HER2 positivos.

HER1 se expresa, sobreexpresa o desregla en varios tumores humanos, tales como los colorrectales, de cabeza y cuello, pancreáticos, pulmonares, mamarios y ováricos. HER1 puede ser activado por muchos ligandos, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento transformante alfa. Se han desarrollado dos planteamientos básicos diferentes: la utilización de pequeñas moléculas que bloquean específicamente la actividad enzimática de la tirosinasa de HER1 y la utilización de anticuerpos monoclonales bloqueadores anti-HER. Ambos planteamientos han derivado en fármacos con los que se están iniciando ensayos clínicos con éxito.

ZD1839 (Iressa) es un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa de HER1, con actividad por vía oral, que en modelos preclínicos ha exhibido actividad antitumoral contra varias estirpes tumorales humanas. Los primeros ensayos clínicos demostraron que este agente era bien tolerado, siendo las reacciones más frecuentes cambios dérmicos (58%), diarrea (44%) y náusea (25%). Un paciente con cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de próstata refractario a las hormonas respondió al tratamiento. De acuerdo con esto, se llevaron a cabo dos estudios aleatorizados de fase II en los que se valoraban distintas dosis de iressa. En el primero de ellos, pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas que no habían tenido éxito con la quimioterapia de compuestos de platino, recibieron diariamente dosis de iressa de 250 mg ó 500 mg. De los 208 pacientes que pudieron ser evaluados, el índice de respuesta fue del 18,4% a la dosis menor y del 19% a la dosis más elevada. No se observaron diferencias en cuanto a supervivencia total, siendo ésta de 7,6 y 8,1 respectivamente. Estos resultados fueron confirmados por un ensayo realizado en EE.UU. con pacientes sometidos sin éxito a tratamientos con compuestos de aluminio y docetaxel. La respuesta tumoral de los grupos de 250 y 500 mg/día fue del 11,8% y 8,8%, respectivamente. Los estudios clínicos y preclínicos han demostrado que iressa puede ser utilizada en combinación con fármacos citotóxicos, obteniéndose así efectos aditivos o de sinergia. Tras algunos ensayos iniciales valorando la seguridad de dichas combinaciones, se llevaron a cabo dos grandes ensayos aleatorizados en Europa (iressa + gemcitabina/cisplatino comparado con placebo de gemcitabina/cisplatino), y EE.UU. (iressa + carboplatino/ paclitaxel comparado con placebo de carboplatino/ paclitaxel). A finales de agosto de 2002, la compañía declaró que los resultados de primera línea indicaban que no existían diferencias en la supervivencia. No obstante, iressa se encuentra sometida a ensayos de fase II en una variedad de tumores sólidos de otro tipo, incluyendo los carcinomas de cabeza y cuello, colorrectales, y mamarios.

Otro agente con el mismo mecanismo de acción es OSI 774 (tarceva). Un ensayo aleatorizado sobre el carcinoma pulmonar de células no pequeñas en el que se comparaba una combinación de cisplatino y gemcitabina junto a tarceva o placebo acaba de completar la recogida de datos.

C225 es un anticuerpo monoclonal contra HER1. C225 ha exhibido una actividad interesante en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, mostrándose capaz de producir, en combinación con la quimioterapia, respuestas clínicas aún en pacientes que experimentaban una progresión de la enfermedad al ser sometidos a un régimen de cisplatino. Los ensayos de la

fase III en los que se compara la quimioterapia de cisplatino con y sin C225 ya han comenzado para el cáncer de cabeza y cuello. Otros resultados interesantes parecidos fueron comunicados para el carcinoma colorrectal. En 120 pacientes refractarios a CPT-11, la combinación de CPT-11 y C225 hizo que los tumores fueran sensibles en aproximadamente un 22% de los casos.

Un planteamiento interesante puede ser la posibilidad de inhibir todos los receptores de la familia HER utilizando inhibidores de la pan-tirosina quinasa: CI-1033. Aunque este agente parece ser bien tolerado, existe una cierta toxicidad como, por ejemplo, reacciones de hipersensibilidad y trombocitopenia que son características de las moléculas pequeñas, por lo que es preciso tener precaución antes de probarlo en ensayos clínicos a gran escala.

Imatinib, STI571 (Gleevec)

Imatinib es un inhibidor competitivo de unas pocas tirosinas quinasa identificadas, involucradas en la leucemia mielocítica crónica (CML), en el sarcoma de estroma gastrointestinal (GISTs) y en otros trastornos.

Imatinib es muy efectivo en CML, exhibiendo aproximadamente un 100% de los pacientes una respuesta clínica, en el 54% de los casos una respuesta citogénica, y la respuesta completa en el 13%.

GISTs son también posibles objetivos del imatinib, debido a que en el 90% de los casos se observa una enzima de tirosina quinasa mutante. No existe una terapia efectiva para este tipo de tumores. En un amplio estudio de 147 pacientes, más de la mitad de ellos reaccionaron clínicamente. Gleevec ha sido aprobado de forma acelerada en varios países.

Inhibidores del farnesil proteintransferasa

El gen ras representa un papel importante en la transmisión de una señal estimuladora del crecimiento procedente de un receptor del factor del crecimiento activado. Se pueden encontrar mutaciones en uno de los tres genes RAS estrechamente relacionados en el 10 y el 15 por ciento de todos los tumores humanos aproximadamente. Estas mutaciones parecen tener una importancia especial en algunos tumores, tales como los carcinomas colorrectales, pulmonares y pancreáticos.

La proteína ras normal se encuentra anclada en la zona interna de la membrana plasmática mediante un grupo lipídico denominado farnesil. Cuando la proteína ras se encuentra anclada en la zona interna de la membrana plasmática y es activada por una tirosina quinasa (como EGF), ésta a su vez activa otras quinasa que inducen una cadena de eventos que estimulan el crecimiento celular. Las proteínas ras mutantes se comportan como conmutadores relé que se encuentran continuamente en la posición “de encendido”, fomentando así la proliferación celular. Una forma de bloquear esta actividad consistiría en desarrollar inhibidores de la enzima farnesil transferasa (FTI), de forma que aunque las proteínas ras anormales se siguieran sintetizando, éstas no pudieran ubicarse adecuadamente en la zona interna de la membrana plasmática, y, por tanto, no pudieran ejercer su función. De hecho, es posible que los inhibidores de la farnesil transferasa puedan bloquear el crecimiento de células tumorales que no exhiban mutaciones ras, mediante la modificación de una gran cantidad de proteínas además de ras, tales como las proteínas Rho, que regulan la forma, los movimientos y la proliferación de la célula. Se ha observado que los FTI han conseguido que las células malignas se vuelvan sensibles a la muerte por radiación o al tratamiento con agentes nocivos para el ADN, lo que sugiere que posiblemente intervengan en una respuesta de corrección.

A pesar de estas intrigantes premisas, los resultados de un amplio ensayo aleatorizado realizado este año (688 pacientes) en el que se comparaba la quimioterapia con y sin un inhibidor de la farnesil transferasa en el carcinoma pancreático, fueron desalentadores, ya que

no se observaron diferencias en el tiempo transcurrido hasta la progresión ni en la supervivencia. Se comunicaron resultados negativos similares en pacientes con carcinoma colorrectal refractario a la quimioterapia.

Inhibición de la angiogénesis

La angiogénesis posee una función importante en el crecimiento y extensión del cáncer. Los nuevos vasos sanguíneos alimentan a las células cancerosas con oxígeno y nutrientes, permitiendo así que dichas células crezcan, invadan los tejidos circundantes, se extiendan a otras partes del cuerpo y formen nuevas colonias cancerosas.

Debido a que la angiogénesis es un proceso esencial para el desarrollo y el crecimiento del cáncer, la inhibición de este complejo proceso ha sido un objetivo en el desarrollo de fármacos contra el cáncer. En los estudios preclínicos con inhibidores específicos de la angiogénesis se han obtenido resultados prometedores y por tanto los científicos y especialmente la prensa no especializada consideran que los inhibidores de la angiogénesis poseen un gran potencial para el éxito de futuros tratamientos anticancerígenos. Hasta el momento, se han estudiado clínicamente unos 50-60 inhibidores de la angiogénesis. Si los inhibidores de la angiogénesis son considerados todos miembros de un mismo grupo de fármacos anticancerígenos, no existe ningún otro grupo de fármacos que comprenda semejante cantidad de compuestos. Los inhibidores de la angiogénesis pueden distinguirse en función de su mecanismo de acción y, en resumen, se pueden agrupar de la siguiente forma: 1. Anticuerpos contra VEGF; 2. Inhibidores de la tirosina quinasa del receptor VEGF; 3. Inhibidores directos de la activación de las células endoteliales; 4. Agentes cuyo blanco son los vasos sanguíneos recién creados.

Se ha desarrollado y estudiado un anticuerpo contra VEGF en una cantidad de ensayos de fase I y II. Este año fueron presentados los resultados preliminares de un ensayo aleatorizado en el que se combinaba este planteamiento con la quimioterapia.

VEGF posee un receptor específico en la superficie de las células endoteliales. Tras combinarse con el citado receptor, la activación de la tirosina quinasa provoca una proliferación de la respuesta de las células epiteliales. SU5416 bloquea de manera específica y selectiva la actividad de la tirosina quinasa de VEGF. Aunque los primeros ensayos clínicos sugerían una buena tolerancia, la experiencia clínica extensiva, incluyendo un ensayo de fase III de cáncer colorrectal que finalizó de forma prematura debido a la falta de ventajas además de una toxicidad significativa, demuestran un número más elevado de complicaciones tromboembólicas que dificultan el posterior desarrollo del citado compuesto. Los nuevos inhibidores de la tirosinquinasa (SU6668, PTK787/Zk222584, ZD6474), disponibles para administrarse por vía oral, inhiben la actividad de la tirosina quinasa tanto de VEGF como de PDGF, y están siendo estudiados.

Tanto la angioestatina como la endostatina son inhibidores directos de la activación de las células endoteliales, aunque el mecanismo exacto de acción no ha sido aún definido en su totalidad. Éstos compuestos exhiben una excelente tolerancia pero precisan ser administrados continuamente por vía intravenosa, lo que puede resultar incómodo para el paciente. Se ha estudiado la administración por vía subcutánea, y parece ser posible y segura.

Aunque los resultados son, al menos en parte, contradictorios, me gustaría concluir con las palabras de Robert Schwartz, vicedirector del New England Journal of Medicine, que redactó un editorial acerca de los resultados de imatinib en GISTs "...ahora que se han establecido los principios el campo se abre ante nosotros...". Como oncólogos sabemos que nos encontramos al principio del camino y que necesitaremos tiempo y trabajo duro pero, al mismo tiempo, estamos comenzando a ver que se están haciendo progresos: hoy hay 500 nuevos fármacos en desarrollo dirigidos a vías metabólicas. Se espera que la mayoría de ellos sea capaz de alterar la historia natural de varios tumores.

2. AFRONTANDO LOS SÍNTOMAS DEL CÁNCER Y SU TRATAMIENTO

2.1 La comprensión de la fatiga y su gestión

Prof. Carsten Bokemeyer, University Hospital of Tuebingen, Departamento de Hematología, Oncología e Inmunología, Tuebingen, Alemania

La fatiga suele darse en pacientes con cáncer, especialmente en aquellos sometidos a tratamiento. La fatiga ha sido descrita como un síndrome clínico, aunque con frecuencia no es diagnosticada y/o gestionada por muchos oncólogos. Los pacientes que padecen fatiga se quejan de encontrarse cansados, débiles, agotados, fatigados, rendidos o de sentirse pesados o lentos. La fatiga no se alivia ni con el sueño ni con el descanso, y generalmente tiene una duración prolongada de entre semanas a varios meses. Aún siendo una condición habitual, su origen bioquímico y fisiológico no es lo suficientemente conocido. No obstante, el impacto de la fatiga en la vida del paciente es enorme, ya que no sólo afecta a su bienestar físico sino que también afecta a su capacidad para enfrentarse a las actividades diarias, además de afectar al humor y la función cognitiva, influyendo así de manera significativa en interacciones sociales tales como las relaciones familiares y con amigos.

La incidencia de la fatiga entre los enfermos de cáncer se encuentra entre el 10-90%. Se encuentra asociada a la enfermedad maligna en sí, aunque también aumenta con todas las técnicas de tratamiento incluyendo la radioterapia, quimioterapia, cirugía o terapias de fondo biológico. La realización del diagnóstico de fatiga en pacientes con cáncer es una tarea multidimensional, que incluye la valoración de los patrones de fatiga, los hábitos de sueño y el historial nutricional, el impacto de la fatiga en la vida diaria y el desarrollo de los factores que posiblemente contribuyan a la misma. Estos factores que posiblemente influyen incluyen factores nutricionales que provocan una disminución de la disponibilidad energética, factores psicológicos entre los que destaca la depresión, trastornos del sueño en los que se duerme poco de noche y excesivamente de día, la utilización concomitante de medicamentos tales como opioides, benzodiazepinas y antihistaminas y la anemia, un factor determinante que se da en aproximadamente el 50% de los pacientes que sufren fatiga. Se han desarrollado varias escalas y cuestionarios de autoevaluación para determinar la gravedad de la fatiga.

La anemia – la disminución del número de hematíes portadores de oxígeno – es un factor principal en el desarrollo de la fatiga. Normalmente los glóbulos rojos se generan en la médula ósea; su vida media es de hasta cuatro meses y transportan el oxígeno de los pulmones a todas las partes del cuerpo. La disponibilidad de un transporte adecuado de oxígeno se refleja en los niveles de hemoglobina del paciente (valores normales en mujeres 12-16 g/dl; en hombres 14-18 g/dl). El tratamiento de una anemia subyacente es una de las principales intervenciones efectuadas a pacientes con fatiga. Aunque las transfusiones de glóbulos rojos pueden utilizarse para corregir de inmediato valores reducidos de hemoglobina, esta medida no ejercerá un efecto continuado sobre la anemia y, además, puede asociarse al riesgo de reacciones alérgicas e infecciones. La misma hormona del organismo que hace aumentar la producción de glóbulos rojos, la eritropoyetina (EPO), ha sido sintetizada como compuesto farmacológico para ser administrada a pacientes con anemia asociada al cáncer. La administración de EPO humana recombinante tres veces a la semana por vía subcutánea provoca un lento aumento de los niveles de hemoglobina en las 4-6 semanas siguientes, pero posee un efecto sostenido con una probabilidad mínima de tener efectos secundarios. Entre un 50-70% de los pacientes puede responder a la EPO. No obstante, es un tratamiento caro y se han de sopesar las indicaciones con la situación general del paciente. Los progresos más

recientes para la gestión de la anemia incluyen una molécula potencialmente más potente—darbepoyetina alfa— que presenta la ventaja de una administración más espaciada (una vez cada una a tres semanas).

Entre los tipos de intervenciones en casos de fatiga se incluyen la educación del paciente, en la que se facilitará información acerca de dicho síntoma y se potenciará la adaptación de la actividad física a los momentos del día con menor fatiga. También resulta importante concienciar a los pacientes durante el seguimiento de que la fatiga no es síntoma de la recurrencia del cáncer. Durante el seguimiento a largo plazo, hasta un tercio de los pacientes cuya enfermedad ha sido tratada con éxito pueden seguir experimentando periodos prolongados de fatiga.

Otras intervenciones no farmacológicas incluyen el fomento de la práctica de ejercicio, como puede ser andar o gimnasia acuática, la mejora de la higiene del sueño evitando periodos de descanso prolongados durante el día y el uso de servicios de apoyo tales como terapias reconstituyentes, por ejemplo la jardinería, meditación o técnicas de relajación.

Una tercera estrategia importante consiste en la intervención contra los factores causantes de la fatiga, como puede ser la ya mencionada corrección de la anemia y la rectificación de los desarreglos electrolíticos y posibles hipotiroidismos latentes.

Finalmente, pueden intentarse intervenciones farmacológicas, especialmente la administración de psicoestimulantes, antidepresivos y dosis reducidas de corticosteroides, siendo los efectos de estos últimos de corta duración (unas pocas semanas).

En resumen, en muchos pacientes de cáncer la fatiga es una experiencia subjetiva que deberá advertir el facultativo y deberá comunicar el paciente. Resulta necesario realizar un diagnóstico adecuado de la misma así como valorar sus consecuencias. Tras este proceso, la educación del paciente, las intervenciones no farmacológicas, el tratamiento de los factores causantes y las intervenciones farmacológicas podrán utilizarse para aliviar este síntoma, extremadamente frecuente y muy molesto. Por consiguiente, la gestión de la fatiga es una parte integral de los “cuidados sanitarios completos” en los pacientes de cáncer.

Sitios Web con información sobre de la fatiga (en Inglés):

www.cancerfatigue.org

www.oncolink.upenn.edu/support

www.cancersupportivecare.com

www.meb.uni-bonn.de/cancernet/304461.html

www.meb.uni-bonn.de/cancernet/504461.html

2.2 Dieta, nutrición y cáncer

Dr. Irene Kührer, Universidad de Viena, Viena, Austria

La malnutrición es una característica común entre los pacientes de cáncer. La patofisiología de la pérdida de peso en los pacientes con cáncer presenta marcadas diferencias con la de la inanición. Los pacientes que sufren pérdidas de peso provocadas por tumores pierden tanto grasa como tejido muscular. Aumenta el consumo de energía en reposo, se observa un metabolismo intermediario anormal, y se da proteólisis y lipólisis por causa de la enfermedad subyacente. Pero también una ingesta calórica reducida o la anorexia dan lugar al síndrome clínico conocido como caquexia. Los pacientes que experimentan una pérdida de peso superior al 5% tienen una calidad de vida inferior, un estado funcional reducido y un mayor riesgo de complicaciones e infecciones. Además de la disminución en la ingesta de calorías, las interacciones entre las catecolaminas, prostaglandinas y las citoquinas inflamatorias son las responsables de la caquexia.

El éxito del tratamiento depende tanto de una reducción del gasto energético como de un aumento de la ingesta calórica. Los planteamientos de los nuevos tratamientos deben estar dirigidos a los mecanismos subyacentes. Pueden utilizarse varios estimulantes del apetito en combinación. Los suplementos nutricionales así como la nutrición entérica pueden ser necesarios para mantener una ingesta calórica adecuada. Existe una controversia en cuanto a si la nutrición parenteral total (TPN) puede restituir la masa corporal magra que se ha perdido en los pacientes caquéticos. Existen varios motivos para la TPN, por ejemplo, obstrucciones en el tracto gastrointestinal, insuficiencia intestinal grave provocada por la cirugía o a los efectos secundarios de la radiación.

La terapia nutricional es un accesorio significativo de la terapia de intervención y los procedimientos paliativos, ya que ayuda a mejorar la calidad de vida y evita las complicaciones en pacientes de cáncer. La consecuencia de un mejor entendimiento de los procesos metabólicos causantes de la caquexia es el desarrollo de nuevos regímenes de combinación: nutrición óptima y tratamiento farmacológico de las lesiones metabólicas.

2.3 Inquietudes sexuales y psicosociales

Prof. Lesley Fallowfield, Grupo de Oncología Psicosocial del Reino Unido, Investigación Oncológica, Brighton & Sussex Medical School, Universidad de Sussex, Falmer, Reino Unido

En la última década ha surgido una plétora de investigación, especialmente en el área de la biología molecular, que no sólo ha hecho aumentar nuestros conocimientos sobre el cáncer, sino que también ha abierto un nuevo marco de posibilidades en lo que a tratamientos se refiere. El objetivo del tratamiento es, por supuesto, mejorar la calidad de vida de los pacientes, ya sea mediante la cura de su enfermedad o aliviando los síntomas más molestos. Deseamos contribuir a que los pacientes vivan el mayor tiempo posible y de la forma más cómoda. No deseamos aumentar sus cargas introduciendo dificultades físicas y emocionales adicionales, ya sea a través de nuestros tratamientos o bien por la forma en la que nos comunicamos con el paciente.

Es innegable que la cirugía, la radioterapia, y la quimioterapia hormonal y citotóxica han aportado grandes ventajas a los pacientes, pero desgraciadamente algunos tratamientos tienen unos perfiles de efectos secundarios que aumentan en gran medida la angustia del paciente. Peor aún, estos problemas normalmente no son descubiertos ni tratados, ejerciendo así un efecto nocivo en el bienestar del paciente. Los ejemplos incluyen el no entendimiento de la naturaleza de la fatiga y su relación con la anemia provocada por la quimioterapia. Es posible que los pacientes tengan que abandonar la quimioterapia si la anemia es lo suficientemente grave, lo que puede llevar a causar preocupación al no estar siendo tratado el cáncer. La enervante fatiga puede ser, a ojos de los pacientes, un signo de que no progresan de la forma adecuada. La eficacia de los nuevos fármacos de eritropoyetina ha sido demostrada en ensayos clínicos aleatorizados [1], pero el coste de la terapia se traduce en que a muchos pacientes europeos se les niega algo que haría mejorar su bienestar en gran medida. [1]

Otro ejemplo del fracaso al tratar adecuadamente los factores que repercuten en la calidad de vida del paciente concierne la angustia psicológica. Los estudios de todo el mundo indican que entre 25-35% de los pacientes que padecen cáncer sufren trastornos de ajuste de ansiedad y depresión [2] pero los facultativos no se percatan de esto de forma fiable en sus consultas. [3] El estudio de las grabaciones de vídeo y audio de las consultas demuestra que resulta fácil omitir el sondeo psicosocial en clínicas concurridas, por lo que muchos problemas psicológicos que pueden ser tratados y que causan una gran angustia al paciente y su familia no son identificados. Esto es lamentable, ya que los pacientes no son derivados al especialista para que obtengan ayuda y tenemos información de meta-análisis en la que se demuestran las ventajas de la intervención psicológica en pacientes adultos con cáncer. [4].

En el fondo del problema subyace una habilidad comunicativa deficiente. Según estudios en los que se comparan las autoevaluaciones de pacientes en lo que se refiere al bienestar físico, funcional, social y emocional con los informes de facultativos de los archivos del hospital, es evidente que muchos de los temas que preocupan al paciente pasan desapercibidos. [5, 6]

Una faceta que parece ser ignorada en particular es la discusión acerca del impacto que puede tener el tratamiento en la actividad sexual del paciente. El estado de humor junto con las preocupaciones sobre el aspecto, el dolor, y los cambios hormonales provocados por la enfermedad y el tratamiento pueden afectar drásticamente al bienestar sexual. Los estudios indican que aún cuando el cáncer afecta a los órganos sexuales, a menudo se evita la comunicación con el paciente referente a asuntos sexuales. Aunque en una encuesta la mayoría de los facultativos y enfermeras pensaban que los asuntos sexuales deberían ser

discutidos con las mujeres que padecían cáncer ovárico, algunos pensaban que no era de su competencia, les resultaba violento o no creían poseer la capacidad necesaria. El estudio evidenció la necesidad de proporcionar una mayor formación sobre cómo discutir estos asuntos cómodamente y con sensibilidad. [7]

En la presentación se proporcionarán más resultados que demuestran cómo una buena comunicación es primordial para garantizar el bienestar psicosocial y físico del paciente.

1. Littlewood, T.J., y col., *Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Clin Oncol, 2001. 19 (11): p. 2865-74.
2. Zabora, J., y col., *The prevalence of psychological distress by cancer site*. Psychooncology, 2001. 10 (1): p. 19-28.
3. Fallowfield, L., y col., *Psychological morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer*. British Journal of Cancer, 2001. 84 (8): p. 1011 - 1015.
4. Fallowfield, L.J., *Psychosocial interventions in cancer*. British Medical Journal, 1995. 311: p. 1316-1317.
5. Fellowes, D., y col., *Tolerability of hormone therapies for breast cancer: how informative are documented symptom profiles in medical notes for 'well-tolerated' treatments?* Breast Cancer Res Treat, 2001. 66 (1): p. 73-81.
6. Stromgren, A.S., y col., *Symptomatology of cancer patients in palliative care: content validation of self-assessment questionnaires against medical records*. Eur J Cancer, 2002. 38 (6): p. 788-94.
7. Stead, M.L., y col., *Communication about sexual problems and sexual concerns in ovarian cancer: qualitative study*. Bmj, 2001. 323 (7317): p. 836-7.

3. EL VIVIR CON EL CÁNCER

3.1 La mejora de la comunicación entre los pacientes y el personal sanitario

Prof. Lesley Degner, Jefe de Cuidados Oncológicos, Universidad de Manitoba, Canadá

Los resultados de un programa internacional de investigación llevado a cabo en tres países – Canadá, Inglaterra y Suecia – se presentan para tener un mejor entendimiento de los dilemas que pueden surgir en la comunicación entre el paciente de cáncer y el personal sanitario que le atiende. Se estudiaron dos grupos: mujeres con carcinoma mamario y hombres con carcinoma prostático. Las principales cuestiones que se plantearon incluyen: ¿En qué medida están dispuestos a participar los pacientes de cáncer en la toma de decisiones acerca de su tratamiento médico? ¿Existen variaciones en función del país? ¿Se involucran si así lo desean? ¿Es mejor el resultado psicosocial de aquellos que participan? El significado que la gente atribuye al cáncer, ¿afecta los resultados psicosociales? ¿Cuáles son las necesidades primordiales en cuanto a información se refiere? y ¿Varían éstas con el tiempo?

Los resultados indican que la mayoría de los pacientes desea participar en la toma de decisiones relacionadas con su tratamiento, pero aquellos que tienen la oportunidad de hacerlo optan por adoptar una actitud más pasiva. Las mujeres europeas con carcinoma mamario prefirieron un nivel de involucración menor que las canadienses. En el seguimiento a los tres años, las mujeres canadienses que creían haber participado más en la toma de decisiones acerca del tratamiento funcionaban mejor a nivel psicosocial que aquellas que adoptaron conductas más pasivas. La atribución de un significado más positivo también estaba relacionado con mejores resultados psicosociales. Las necesidades informativas más importantes a las que aludieron tanto las mujeres con carcinoma mamario como los hombres con carcinoma prostático fueron: ¿Cuáles son las posibilidades de curación? y ¿En qué medida se ha extendido la enfermedad? Estas necesidades informativas no variaron con el tiempo ni entre las mujeres canadienses ni entre las inglesas con carcinoma mamario. Los hombres con carcinoma prostático que fueron alentados a tomar posturas más activas en la toma de decisiones declararon haber tomado posturas más activas y experimentaron niveles menores de ansiedad en el seguimiento. Los resultados de esta serie de estudios proporcionan orientación acerca de cómo mejorar la comunicación con el personal sanitario a aquellos individuos que deban enfrentarse al cáncer.

3.2 La fuerza vital - *Lebenskraft* y sus orígenes

*Prof. Rolf Verres, Universitätsklinikum Heidelberg, Psychosomatische Klinik,
Abt. Medizinische Psychologie, Heidelberg, Alemania*

El fenómeno al que se refiere el término alemán *Lebenskraft* (traducido bien como fuerza vital, fuerza de la vida, etc. y relacionado con la expresión Latina *vigor vitae*) es tanto un milagro como un misterio. La naturaleza humana está colmada de tales misterios.

En nuestro intento de hacer frente a las enfermedades que nos provocan angustia y ansiedad, resulta de suma importancia desarrollar una gran sensibilidad que nos haga distinguir de forma precisa entre las actividades y actitudes que nos dan vida, y los hábitos y tendencias que consumen nuestra vitalidad. En estas dos fuerzas opuestas, existen tanto una dimensión física como una mental (psicológica). El nuevo campo de investigación conocido como psiconeuroinmunología ha determinado, sin lugar a dudas, que a través de los nervios y hormonas el sistema inmune se encuentra permanentemente en contacto con el cerebro, que evidentemente es también el nido de nuestros pensamientos, sentimientos y actitudes personales, incluyendo nuestro deseo de vivir y nuestro entusiasmo por la vida. Desde el punto de vista de la medicina psicosomática, es un hecho aceptado y definitivo que el deseo de una persona por vivir depende indiscutiblemente de la forma en que dicha persona hace frente psicológicamente a las situaciones que está atravesando y, en el supuesto de una enfermedad, las consecuencias que tiene esta situación en concreto en lo que a cambios en la conducta de uno se refiere.

Los cambios positivos de este tipo comienzan con una actitud más consciente y responsable hacia nuestros propios cuerpos. La decisión de cambiar nuestra alimentación, hacer más ejercicio e incluso prestar más atención a la manera en la que respiramos, pueden hacer aumentar nuestra sensibilidad hacia las cosas que hacen bien a nuestro cuerpo y que continuamente favorecen y purifican la renovación de nuestras fuerzas vitales; es decir, la forma en que “cargamos nuestras baterías”. Todos sabemos que el estrés puede debilitar el sistema inmune, pero los estudios han demostrado que el estrés puede ser también un factor vigorizador. Dos investigaciones recientes ilustran esta contradicción aparente y, tras un estudio más a fondo, indican que estas observaciones se apoyan más que se contradicen.

En un experimento realizado en la Ohio State University en Columbus se demostró que ciertos tipos de tensión mental, como los exámenes finales, pueden provocar una reducción de la actividad de las células del sistema inmunitario. Esto se puede interpretar como una debilitación temporal de las funciones inmunológicas del organismo condicionada por el estrés. Al mismo tiempo, sin embargo, se demostró la posibilidad de utilizar las técnicas de relajación tanto para disminuir el estrés subjetivo como para revitalizar la actividad de las células del sistema inmunitario. Indudablemente, resulta legítimo considerar esto último como una renovación activa de las funciones inmunológicas.

En otro experimento, esta vez en California, se observaron más nexos entre el estrés y las funciones inmunológicas. Entre dos y cuatro horas después de un terremoto, que por supuesto provocó una fuerte ansiedad a aquellos que lo sufrieron, se realizó un recuento de las células inmunitarias naturales del organismo, observándose en general cantidades un 30% *más elevadas* que los valores normales. Seis semanas después los recuentos de células volvieron a los valores normales. Por consiguiente, el estrés provocado por el terremoto no originó una reducción sino un aumento de las funciones importantes del sistema inmunitario.

El estrés puede potenciar la vitalidad

Considerando ambos experimentos podemos deducir que el estrés no es necesariamente ni invariablemente debilitante; puede ser también una fuerza vigorizante. La idea de que nos podemos hacer más fuertes y mejorar nuestra vitalidad y resistencia dominando las situaciones estresantes (*per aspera ad astra*) es todo menos nueva.

La gente enferma a menudo se pregunta si su modo de vida (reprimiendo sus sentimientos, etc.) no puede ser en parte responsable de la enfermedad que padecen. Teniendo en cuenta lo expuesto aquí, es evidente que resulta útil llenarse de pensamientos e ideas positivas y vitales en vez de hacerlo de acusaciones de este tipo.

La experiencia nos demuestra que muchos enfermos son capaces de dotar de sentido a la enfermedad que padecen y, como resultado, viven una vida más consecuente. De la misma forma que el cuerpo necesita “recargar sus baterías” y así potenciar sus fuerzas vitales, resulta psicológicamente importante concentrarse en aquellas fuerzas mentales que pueden favorecer las ganas de vivir. Parte de esto puede ser definitivamente un balance provisional de suma importancia de la forma que hemos vivido nuestras vidas hasta ahora. Las experiencias y actitudes que amenazan y debilitan las ganas de vivir (enemistad, desafecto) necesitan ser analizadas a fondo y luego desechadas a cambio de fuentes de nueva fuerza y vitalidad interior.

Las dos caras de la ansiedad

Una de estas fuentes es, indudablemente, la esperanza y el optimismo. Aunque la ansiedad y el miedo pueden ser también fuentes de vitalidad renovada. La ansiedad tiene dos caras. Como sabemos, a corto plazo puede ejercer efectos paralizadores, pero también nos puede reorganizar y hacer que centremos nuestras energías mentales en cosas que puedan potenciar nuestra vitalidad. Pongamos por ejemplo el miedo de un gato confrontado por un perro. Se le eriza el pelo del dorso y se movilizan todas sus energías. El cuerpo del animal no está paralizado por el temor, sino que está galvanizado al límite de su capacidad. Científicamente esto se conoce como el síndrome de luchar o huir. En situaciones de temor, miedo o ansiedad, la movilización de las reservas energéticas puede tener consecuencias completamente distintas sobre el comportamiento, dependiendo en lo que nos concentramos en un momento dado.

En la psicología humana, la esperanza es una fuente importante de vigor y fuerza. En este respecto podemos ser capaces de potenciar nuestro optimismo y nuestras ganas de vivir relacionándonos más abiertamente con los demás. La fuente más importante de fuerza mental y psicológica que fomenta nuestras ganas de vivir es el amor. Aquellos de nosotros que llegamos a la conclusión de que la experiencia del amor ha desempeñado un papel demasiado pequeño en nuestras vidas, deberíamos recordar que, como Erich Fromm tan elocuentemente ha demostrado en su libro *El arte de amar*, el amor se puede sentir, al menos con la misma intensidad, tanto *dando* como *recibiendo*. Esta experiencia resulta accesible a todos y cada uno de nosotros; sólo precisamos ser conscientes de ello.

Una forma de conseguir ser consciente de ello es la de afinar la sensibilidad de uno a la “resonancia” interpersonal. Esto significa ser más abierto hacia los demás, más comprensivo con los demás, lograr armonizar con el prójimo. Compartir una experiencia de la que se disfruta puede ser muy útil aquí: jugar a las cartas o someterse a experiencias musicales tales como el baile.

Finalmente, me gustaría destacar un factor importante que puede aliviar los miedos y ansiedades. Junto con la tenacidad necesaria para identificar el tipo de ayuda y apoyo que precisamos cuando nos ponemos enfermos para soportar las exigencias y posibles tratamientos molestos que se nos indican, siempre deberíamos tener en cuenta que nuestra actitud hacia la vida precisa también de una dosis de humildad. Esto significa que ante todo deberíamos concentrarnos en las cosas buenas que hemos vivido en vez de hacerlo únicamente en todo aquello que deseáramos tener. La experiencia demuestra que “dejarse llevar” de esta manera puede llevarnos a un estado positivo de “ligereza”, una forma de tranquilidad interior que a su vez puede poseer efectos vigorizadores sobre nuestro sistema inmunitario. El hecho es que un equilibrio entre cuerpo y mente, en armonía con un sistema inmunitario sano, no es algo que podamos conseguir únicamente ejerciendo fuerza. Seguramente se desarrolla cuando logramos conciliar la presión de actuar con ecuanimidad interior. Mi libro “Paradise” (1999) es un intento de ampliar los horizontes del lector mediante la combinación de ilustraciones que pueden evocar una tranquilidad tal y de textos estimulantes acerca de las distintas formas de llevar una vida sana. Una ampliación semejante de los horizontes es un antídoto importante y favorable para encauzar la voluntad hacia metas inmediatas y momentáneas.

3.3 Ligas Europeas del Cáncer: Apoyo al paciente hoy y mañana Derechos del paciente

Lilly Christensen, Presidente, Asociación de Ligas Europeas del Cáncer, Oslo, Noruega

El paciente actual tiene la posibilidad de acceder y obtener una gran cantidad de información acerca de su enfermedad y sobre los tratamientos disponibles en cualquier lugar del mundo.

El paciente de mañana estará aún más instruido. Esto son hechos a los que la Asociación de Ligas Europeas del Cáncer (ECL) ha hecho frente, y en consecuencia, ha decidido apoyar a los pacientes haciéndoles conocer sus derechos.

Este año la Semana Europea contra el Cáncer, coordinada por la ECL, estará dedicada a los derechos del paciente y tendrá lugar entre el 7 y el 13 de octubre de 2002, es decir, durante la segunda semana de octubre, en muchos países de toda Europa.

Durante su Asamblea General en Oslo en junio de 2002, la ECL adoptó una “Declaración Colectiva sobre los Derechos del Paciente”. El documento, basado en valores humanos comunes, será presentado.

4. CONTROL ÓPTIMO DEL DOLOR Y SINTOMATOLOGÍA

Dr. Nathan I. Cherny, Unidad de Dolor y Medicina Paliativa Oncológica, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalén, Israel, chernyn@netvision.net.il

Para el paciente con una enfermedad incurable como puede ser el cáncer, las metas de la asistencia médica se pueden precisar como el alivio del sufrimiento, la optimización de la calidad de vida hasta que llegue la muerte y la transmisión de consuelo en la muerte. Un sufrimiento continuado que no es aliviado de forma adecuada (o la previsión de dicha situación) desvirtúa, a ojos del sufridor, el valor de la vida. Sin la esperanza de que se remedie esta situación, los pacientes, sus familiares y los profesionales de asistencia sanitaria pueden llegar a considerar como únicas alternativas el suicidio, la eutanasia o el suicidio asistido. La realidad del sentimiento de que los pacientes necesitan morir o ser ayudados a morir depende de la idoneidad de las medidas disponibles para aliviar su sufrimiento. La naturaleza de la controversia radica en el problema del sufrimiento.

Los pacientes con un estado avanzado de cáncer soportan una cantidad de experiencias que deterioran potencialmente su calidad de vida. El alivio de la angustia, la optimización de la calidad de vida y la transmisión de consuelo y apoyo al final de la vida son las metas fundamentales de la asistencia oncológica.

El entendimiento de los factores que contribuyen a experimentar el sufrimiento resulta esencial para la elaboración de un plan de asistencia. El encuentro con una enfermedad terminal es una posible causa de la enorme angustia de los pacientes, sus familiares y el personal sanitario que les asiste. Entre los pacientes con estados avanzados de cáncer, por ejemplo, al menos dos tercios de los que padecen la enfermedad avanzada padecen dolores manifiestos. Igualmente, muchos otros síntomas físicos pueden hacer disminuir su calidad de vida. Además, muchos pacientes soportan una angustia psicológica de gran envergadura y, en algunos casos, desde una perspectiva existencial que, aún en la ausencia de dolor u otros síntomas físicos, no tiene sentido seguir viviendo. Las familias y los seres queridos de los pacientes sufren también una gran angustia en este proceso: la pérdida prevista, el ser testigo de la angustia física y emocional del paciente, y tener que soportar las cargas de la asistencia. Finalmente, los asistentes sanitarios profesionales pueden encontrarse estresados debido al sufrimiento del que son testigos y que pone a prueba sus recursos clínicos y emocionales.

En esta sesión:

- Se revisarán los factores que provocan angustia al paciente, a sus familiares y a los que les proporcionan asistencia sanitaria.
- Se presentará una estrategia para abordar los problemas de los pacientes con cáncer avanzado y aquellos que se enfrentan a cuestiones relacionadas con el fin de la vida.
- Se discutirán los actuales planteamientos para la gestión del dolor.

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS Y COMPLEMENTARIOS

*Prof. Edzard Ernst, MD, PhD, FRCP (Edin), Medicina Complementaria,
Peninsula Medical School, Universidades de Exeter y Plymouth, Exeter, Reino Unido*

Muchos enfermos de cáncer prueban una u otra forma de medicina complementaria y alternativa (CAM), a menudo, motivados principalmente por la desesperación. En la evaluación de la CAM, uno ha de tener en cuenta principalmente su efectividad probada y los posibles riesgos. También ha de tener en cuenta que en oncología, la CAM se utiliza en 1) la prevención, 2) el tratamiento y 3) cuidados paliativos.

Prevención

Muchos tipos de CAM se fomentan en la prevención del cáncer. Los datos científicos que lo apoyan suelen ser escasos. Existen algunos indicios prometedores (aunque no infalibles) sobre el uso regular del ajo, té verde, fitoestrógenos, y panax ginseng. Ninguno de estos tratamientos va acompañado de riesgos significativos.

Tratamiento

Existe un número creciente de tratamientos CAM que son promocionados como “curas” contra el cáncer, y son respaldados a menudo por datos casi científicos. Essiac, la terapia Di Bella, la fórmula Hoxley, el muérdago, laetrile y cartílago de tiburón, son sólo unos cuantos ejemplos procedentes de esta larga lista. Para ninguna de estas terapias existen pruebas lo suficientemente serias como para que dichos tratamientos sean recomendados a los enfermos de cáncer. Muchas de estas supuestas curas están asociadas a riesgos considerables.

Siempre que los pacientes de cáncer se sientan tentados a probar una de estas “curas” de CAM, deberían considerar la posibilidad de que alguien está explotando su desesperación para obtener ganancias económicas o de algún otro tipo. Bajo ninguna circunstancia deberían abandonar la asistencia convencional a cambio de las “curas alternativas”, y siempre deberían tratar el tema de la CAM abiertamente con el personal sanitario que le asiste.

Cuidados paliativos

Muchos tipos de CAM no están dirigidos a la prevención ni al tratamiento de cáncer, sino a mejorar la calidad de vida de los pacientes de cáncer, a menudo a través de la relajación y reducción del estrés, por ejemplo, reflexología o aromaterapia. Otros tratamientos pueden paliar los efectos adversos de las terapias ortodoxas contra el cáncer. Un ejemplo es la acupuntura, que puede reducir las náuseas y vómitos que se padecen tras la quimioterapia. Aunque los datos científicos son escasos o defectuosos, la función de la CAM en los cuidados paliativos y de apoyo puede tener su importancia.

6. CÁNCER DE MAMA: SESIÓN DE RUEGOS Y PREGUNTAS

Dra. Véronique Dieras, Instituto Curie, París, Francia

La incidencia del cáncer de mama va en aumento, puesto que una de cada nueve mujeres corren el riesgo de desarrollar un cáncer de mama durante su vida. Sin embargo, es importante destacar que está mejorando el pronóstico, con una disminución de la mortalidad por cáncer de mama en la última década. Esta mejora se debe a los chequeos mamográficos, a una mejor comprensión de la biología, con la definición de los factores pronósticos y de predicción y al uso del tratamiento sistémico en el cáncer de mama precoz. De hecho, el tratamiento del cáncer de mama se basa en el tratamiento locorregional (cirugía y radioterapia) y la terapia sistémica. El tratamiento sistémico se basa fundamentalmente en la quimioterapia y la hormonoterapia. El tratamiento adyuvante se define como el tratamiento postoperatorio en una paciente con riesgo elevado de metástasis microscópica tras la extirpación del tumor primario. El tratamiento neoadyuvante es el tratamiento primario administrado antes del tratamiento locorregional en pacientes con tumor clínicamente localizado.

Factores pronósticos y de predicción

Los factores pronósticos y de predicción de uso rutinario en la selección de un tratamiento adyuvante incluyen el estado ganglionar, el tamaño del tumor, el grado histológico, los receptores hormonales y la edad. Actualmente se están analizando otros nuevos factores pronósticos potenciales tales como HER2, P53 y proteasas.

Tratamiento quirúrgico

La biopsia del ganglio centinela resulta útil para prescindir de la disección axilar en los casos con ganglios negativos. No obstante, es crucial una formación y técnica adecuadas. La disección ganglionar axilar completa tras la identificación del ganglio centinela positivo sigue siendo importante para determinar la terapia.

Radioterapia

En tratamientos conservadores, la radioterapia aplicada en la mama disminuye la incidencia de recaída local. Tras la mastectomía, la radioterapia mejora los resultados, principalmente en los casos donde hay afectación de los ganglios linfáticos y en tumores grandes.

Quimioterapia adyuvante

Se han analizado detenidamente las indicaciones de la terapia adyuvante durante el último panel de consenso (NIH y St Gallen) y se definen según los factores pronósticos. El papel de los taxanos se encuentra en fase de evaluación.

Hormonoterapia adyuvante

Hasta hace poco tiempo el tamoxifeno era el tratamiento sistémico adyuvante estándar en pacientes con cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. El tratamiento con tamoxifeno durante cinco años reduce el riesgo de reaparición, mejora los resultados y disminuye la incidencia de cáncer de mama contralateral. Recientemente se han desarrollado nuevos agentes como los inhibidores de aromatasas y han demostrado un alto nivel de

actividad en casos avanzados. Su utilización en el marco adyuvante se encuentra en fase de evaluación.

Enfermedad avanzada

En la enfermedad avanzada, es necesario el tratamiento sistémico (hormonoterapia o quimioterapia) pero puede asociarse al tratamiento locorregional (cirugía y radioterapia) para el tratamiento de la metástasis. Existen muchos nuevos agentes citotóxicos eficaces en el tratamiento del cáncer de mama (taxanos, vinorelbina, gemcitabina, capecitabina).

Nuevas terapias / Herceptina

La identificación de anomalías moleculares concretas como el HER2/neu (cerb-B2) condujo al desarrollo de la intervención terapéutica dirigida. El trastuzumab (Herceptina) es un anticuerpo monoclonal que actúa contra la proteína HER2/neu. Este tratamiento demostró actividad como monoterapia y asociado a la quimioterapia en los cánceres de mama con HER2 positiva. Esta actividad se ha demostrado únicamente en tumores que sobreexpresan la proteína HER2.

Tratamiento paliativo

Muchos tratamientos adicionales pueden mejorar la calidad de vida aumentando la eficacia del tratamiento sistémico, evitando los efectos secundarios y tratando los factores de crecimiento de los síntomas, eritropoyetina, bifosfonatos, antálgicos, antieméticos.

Los nuevos enfoques en el tratamiento del cáncer añadidos a las terapias tradicionales darán como resultado un número creciente de opciones de tratamiento en pacientes con cáncer de mama, así como una mejora de los resultados.

7. CÁNCER COLORRECTAL: SESIÓN DE RUEGOS Y PREGUNTAS

Prof. Univ. Dr. Werner Scheithauer, División de oncología clínica, Departamento de medicina interna, Hospital Universitario, Viena, Austria

El cáncer colorrectal, con una incidencia mundial de aproximadamente un millón de nuevos casos cada año, es uno de los tumores malignos más comunes, especialmente en los países europeos. Debido a la ausencia de síntomas característicos tempranos, la mayoría de los pacientes es diagnosticado en estado avanzado, lo que implica un mayor riesgo de la recurrencia de la enfermedad; de hecho, más del 40% de los pacientes desarrollará recurrencias inoperables, generalmente dentro de los 3 años siguientes a la primera intervención quirúrgica, y a la larga morirán como consecuencia del citado tumor maligno. Solamente en Europa, el coste anual del tratamiento del cáncer colorrectal es del orden de varios billones de euros. Una mayor concienciación acerca de la importancia de la magnitud del citado problema sanitario ha potenciado una intensificación en la colaboración internacional en lo que a las actividades de investigación se refiere, con lo que se ha conseguido un constante aumento de nuestro entendimiento sobre la carcinogénesis del cáncer colorrectal, las alternativas preventivas y sobre el diagnóstico temprano mediante exploraciones específicas a tiempo. Asimismo, también aumentan constantemente nuestros conocimientos y armentario en lo que a disposiciones de preoperatorio del tumor, adyuvante de postoperatorio, y tratamientos paliativos en caso de metástasis se refiere.

En los últimos años los científicos han conseguido definir una cantidad de eventos específicos de biología molecular que ocurren durante el proceso de carcinogénesis en el cáncer colorrectal. La mayoría de estos eventos genéticos no sólo desempeñan un papel clave en las infrecuentes formas hereditarias del cáncer colorrectal, sino que también lo hacen en la gran mayoría de los casos esporádicos (>90%) sin condicionantes como antecedentes familiares o historial médico. En este último grupo de pacientes, el tener una edad superior a los 50 años y ciertos factores dietéticos y de estilo de vida son los factores de riesgo de mayor relevancia. Dado que el cáncer colorrectal se origina casi exclusivamente a partir de pólipos del intestino grueso, y que la duración media de la “secuencia adenoma-carcinoma” es de unos 10 a 15 años, hay tiempo suficiente para contrarrestar con diligencia estos factores de riesgo. Esto incluye ciertas modificaciones en los hábitos alimentarios, actividad física regular, evitar el sobrepeso y someter a la población asintomática a ciertas exploraciones, siendo la colonoscopia (visualización de todo el intestino grueso) la herramienta más efectiva. La mortalidad por cáncer colorrectal, de hecho, podría reducirse en más del 50% si esta prueba diagnóstica se practicara rutinariamente en el grupo de edad de 50 años. Se espera que la recién activada campaña de concienciación sobre el cáncer, cuyo objeto es el de informar adecuadamente al público acerca de la magnitud del problema y motivar a la población de riesgo para que participe en los programas nacionales de exploración por colonoscopia, consiga alcanzar este objetivo. Otras futuras opciones de exploración potencialmente efectivas y mínimamente invasivas que pueden estar disponibles dentro de poco incluyen la colonoscopia virtual, pruebas inmunológicas para la sangre oculta en heces, análisis de las heces para detectar mutaciones genéticas, y mejoras de la endoscopia. Otros esfuerzos prometedores en la investigación de la anticarcinogénesis del cáncer colorrectal tienen que ver con la quimioprevención activa con suplementos nutricionales y/o ciertos fármacos tales como fórmulas refinadas de la aspirina.

Para pacientes que padecen la enfermedad, están disponibles nuevas y discretas herramientas diagnósticas para definir el estado del tumor con mayor precisión, pudiendo elegir así el mejor

tratamiento inicial disponible (cirugía o radiación preoperatoria y/o quimioterapia en pacientes con cáncer de recto en estados más avanzados). Los principales avances en la oncología quirúrgica comprenden las resecciones laparoscópicas de tumor, metastasectomía quirúrgica electiva y “excisión mesorrectal total”, una nueva técnica quirúrgica para pacientes con carcinoma rectal con la que se ha conseguido un importante descenso de las recurrencias locales: del 30-40% al 8% o menos. Aparte de la destreza/experiencia del cirujano, la prognosis del cáncer colorrectal depende del estadio del tumor, de acuerdo con la valoración postoperatoria del patólogo. Según la profundidad de la infiltración del tumor en la pared del intestino grueso y de la implicación o no de los ganglios linfáticos, se recomiendan visitas de seguimiento postoperatorias más o menos intensas, para la detección temprana de recurrencias y tratamiento médico adicional. En varios ensayos clínicos en los que participaron varios miles de pacientes, se observó claramente que la quimioterapia adyuvante de postoperatorio y/o la radiación hacen mejorar notablemente la supervivencia a largo plazo de aquellos pacientes con estados más avanzados, especialmente en casos en los que hay involucración de los ganglios linfáticos.

Aún en pacientes con enfermedad inoperable en principio o metástasis, las opciones terapéuticas han mejorado de manera considerable, en lo referente a efectividad, tolerancia al tratamiento y comodidad del paciente. Entre la variedad de nuevos fármacos quimioterapéuticos distintos, las fluoropirimidinas, oxaplatino e irinotecan probablemente representan los avances de mayor transcendencia. Los regímenes modernos de combinación benefician clínicamente a más del 80% de los pacientes. Además, en aquellos con metástasis hepáticas inicialmente inoperables, la quimioterapia preoperatoria con estos tratamientos permitirá una posible resección curativa y una supervivencia a largo plazo en el 20% de los casos. En un futuro cercano, la utilización además de los biológicos recién desarrollados posiblemente intensifique aún más nuestras posibilidades terapéuticas.

En conclusión, aunque el problema sanitario del cáncer colorrectal se encuentra lejos de ser solventado, la situación sigue mejorando rápidamente, gracias a los esfuerzos de cooperación internacional en la investigación por el bien de nuestros pacientes.

8. NUEVOS TRATAMIENTOS: SESIÓN DE RUEGOS Y PREGUNTAS

Dr. Johan W.R. Nortier, Leiden University Medical Centre, Dept. of Clinical Oncology, Leiden, Netherlands

La contribución de las terapias sistémicas a la cura del cáncer es únicamente del 10–15%. Por consiguiente, debería prestarse una mayor atención a la prevención y a las nuevas formas de tratamiento sistémico. Un aspecto importante en el desarrollo de las técnicas de tratamiento más específicas para los tumores es la identificación de las características de las células tumorales que pueden utilizarse como blancos en la terapia, y de los procesos interactivos que ocurren entre la célula tumoral y el tejido normal de su entorno directo. La infraestructura que existe alrededor del tumor, como puede ser el estroma y los vasos sanguíneos pueden ser también el blanco de la terapia antitumoral.

Además, con la introducción de la técnica de biochip, un método con el que se detectan miles de genes en un solo estudio, se podrá predecir el comportamiento de ciertos tumores, incluyendo sus sensibilidades a ciertos tratamientos, de una forma mucho más precisa que hasta ahora.

Vasos sanguíneos

En un entorno hipotóxico, el tumor segrega factores del crecimiento que fomentan el crecimiento de los vasos sanguíneos hacia el tumor. En ausencia de dichos vasos sanguíneos, el tumor no puede aumentar de tamaño ni provocar metástasis hematógena. Las intervenciones terapéuticas pueden dirigirse hacia el crecimiento de estos vasos sanguíneos o hacia los vasos sanguíneos que existen en torno al tumor. Se han desarrollado a gran escala inhibidores de la angiogénesis, que han tenido éxito como monoterapia en modelos animales. En humanos, sin embargo, posiblemente sea necesario utilizar una combinación de inhibidores de la angiogénesis, ya que existe una enorme interacción entre distintos factores del crecimiento con distintos mecanismos de acción. Las esperanzas de éxito han sido grandes, y hasta ahora algo desalentadoras tras los estudios clínicos. En el futuro, con todos los nuevos conocimientos acerca del endotelio y las células endoteliales circulantes, se puede seguir esperando una función importante de los inhibidores de la angiogénesis, posiblemente en combinación con otras terapias.

Señalización intracelular

El cáncer es un trastorno genético que puede desarrollarse de dos maneras: por sobreexpresión de los oncogenes o por supresión de los genes supresores. Esta anomalía en la expresión genética provoca anomalías en la señalización celular. Muchos tumores proliferan bajo la influencia de los factores del crecimiento que los estimulan, por lo que los receptores de los factores del crecimiento se encuentran sobreexpresados en la superficie celular, o son estimulados desde el interior de la misma.

Uno de los receptores que posee un papel importante en muchos tumores es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La combinación de una sustancia estimulante (ligando) con este receptor, provoca la estimulación del crecimiento.

Bloqueadores del receptor EGF

Los niveles de expresión de los receptores EGF son elevados en aproximadamente un tercio de los carcinomas epiteliales y la activación autocrina de dichos receptores parece ser crítica

para el crecimiento de muchos tumores. Se han desarrollado varios anticuerpos monoclonales anti-receptores que, tras haber demostrado poseer efectos antitumorales en cultivos de células tumorales y xenotransplantes en los estudios preclínicos, han fomentado la realización de estudios clínicos para estudiar sus efectos antitumorales, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia. Los resultados de los estudios de fase II y fase III parecen bastante prometedores. Los pacientes con carcinomas de cabeza y cuello tratados con el anticuerpo monoclonal C225 junto a cisplatino o radiación obtuvieron importantes beneficios clínicos. ZD1839 ha demostrado poseer actividad clínica en el carcinoma pulmonar de células no pequeñas. Un estudio de fase III en el que se añadió ZD 1839 a la quimioterapia en casos avanzados de carcinoma pulmonar de células no pequeñas ha finalizado hace poco, siendo positivos los resultados del mismo.

La evidencia que demuestra que las redes de factores del crecimiento poseen un alto nivel de interacción con la señalización de los receptores de estrógenos en el control del crecimiento del carcinoma mamario es cada vez mayor. De acuerdo con los experimentos en estirpes celulares, es muy posible que el bloqueador de receptores de EGF, ZD 1839, pueda prevenir la resistencia al tratamiento endocrino del carcinoma mamario o pueda ser efectivo una vez que se establezca la resistencia endocrina.

HER2 /c-erbB-2 y el carcinoma mamario

HER2, un receptor del factor de crecimiento epidérmico humano transmembránico, se presenta como un importante factor de pronóstico y predicción en el carcinoma mamario. HER2 se encuentra sobreexpresado en un 15-25% de los carcinomas mamarios humanos y en una cantidad de otros tumores sólidos. En el carcinoma mamario se ha correlacionado HER2 con la calidad histológica, el aumento de la actividad mitótica, la mutación de p 53 y la ausencia de receptores de estrógeno, dando lugar a un comportamiento más agresivo y a tiempos menores de supervivencia total y sin enfermedad que en tumores que no sobreexpresan HER2.

Trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo monoclonal recombinante que se asocia con gran afinidad a la proteína HER2, y ha demostrado inhibir la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2, tanto in vitro como in vivo.

En el tratamiento del carcinoma mamario metastásico, trastuzumab como monoterapia muestra índices de respuesta en el 11 – 26 % de los pacientes. La actividad de trastuzumab como agente único es la más elevada cuando se administra como tratamiento de primera línea en la enfermedad metastásica.

Se llevó a cabo un amplio ensayo de fase III en 469 mujeres con carcinoma mamario metastásico que sobreexpresaban HER2 y no se habían sometido a quimioterapia previa para la enfermedad metastásica. La quimioterapia se administró por sí sola o en combinación con trastuzumab.

Siendo el seguimiento medio de 25 meses, la supervivencia media de los pacientes tratados con trastuzumab + quimioterapia fue de 25,1 meses y aquellos tratados únicamente con quimioterapia tuvieron una supervivencia media de 20,3 meses. Se observaron ventajas en cuanto a supervivencia se refiere, tanto en combinación con antraciclinas (AC; adriamicina en combinación con ciclofosfamida) como con taxano (P; paclitaxel) pero la combinación con AC provocó un alto porcentaje de cardiotoxicidad. Por consiguiente, es preferible combinar el trastuzumab con un taxano. Actualmente se están realizando estudios para valorar si la administración de trastuzumab seguida de la quimioterapia resulta más ventajosa para el paciente que la combinación del trastuzumab con la quimioterapia.

Dado el perfil de pronóstico adverso asociado a la sobreexpresión de HER2, y la eficacia observada de trastuzumab en el carcinoma mamario con sobreexpresión de HER2, la investigación del trastuzumab como adyuvante es de gran interés clínico.

Recientemente se ha iniciado un amplio estudio de fase III a nivel mundial (el ensayo HERA) en el que pacientes HER2 positivos son aleatorizados a tratamientos con Herceptin durante uno o dos años o sin Herceptin, tras haberse sometido a cirugía/radioterapia y quimioterapia adyuvante, en caso de indicación. En dicho estudio, la terapia endocrina adyuvante también se administra de estar indicada, y se planifica un minucioso control cardiaco.

Imatinib (Glivec, Gleevec o STI 571)

Imatinib es un miembro de una nueva clase de fármacos conocidos como inhibidores de la transducción de señal. Más concretamente, es un inhibidor de varias proteínas de tirosina quinasa que parecen intervenir en la proliferación de células tumorales. Éstas incluyen las tirosinas quinasas asociadas con Bcr-Abl, el receptor de PDGF y c-Kit.

Bcr-Abl es una proteína de fusión con elevada actividad de tirosina quinasa, formada específicamente en la leucemia mieloide crónica (CML), lo que la convierte en un blanco terapéutico lógico en el tratamiento de la CML.

PDGF (factor de crecimiento de origen plaquetario) es un factor de crecimiento ubicuo que potencia la proliferación celular durante el desarrollo normal, además de en una variedad de condiciones patológicas.

La vía metabólica del PDGF-R ha sido asociada al crecimiento de tumores originados en tejidos procedentes del mesénquima, principalmente sarcomas y gliomas.

c-Kit es el receptor del factor de células germinales (SCF) que, según se cree, posee una función esencial en la proliferación y diferenciación de las células germinales. La desregulación de la señalización del receptor SCF ha sido identificada en algunos carcinomas humanos. En los sarcomas de estroma gastrointestinal (GIST) el receptor de c-Kit se encuentra siempre expresado y mutado en más del 90% de los tumores, provocando una activación independiente del ligando, y dando lugar a un crecimiento autónomo de dichos tumores.

Por lo tanto, Imatinib es un fármaco ideal debido a sus propiedades específicas en el tratamiento de tumores CML y GIST.

Estudios clínicos

CML

En estudios de fase II, los pacientes con CML en fase crónica que no habían respondido al tratamiento con interferón fueron tratados con 400 mg de imatinib. La proporción de pacientes con remisión hematológica total a los 12 meses fue del 75%.

En un amplio estudio de fase III, se realizó una comparación entre imatinib e interferón en combinación con ARA-C en 1106 pacientes recién diagnosticados de CML. La respuesta hematológica total fue del 94% en pacientes tratados con imatinib y del 54% en pacientes tratados con interferón y ARA-C.

Los efectos secundarios consistieron en mielosupresión, náuseas leves, erupción cutánea y edema periférico.

Tumor GIST

En un estudio de fase II en EE.UU., los pacientes fueron tratados con 400 ó 600 mg de imatinib. Se observó una respuesta parcial confirmada en el 53,7% de los pacientes.

En otro estudio de fase II, realizado por EORTC (Organización Europea para la Investigación del Cáncer), se observó una respuesta objetiva en el 56% de los pacientes que pudieron ser evaluados. Recientemente se ha completado un estudio de fase III en el que se comparan dosis

de 400 mg y de 800 mg, ya que algunos pacientes que inicialmente respondieron a dosis de 400 mg presentaron luego una recurrencia, tras la cual respondieron a los 800 mg.

El perfil de seguridad en GIST fue similar al de CML, a excepción de dos cosas. La trombocitopenia y la neutropenia de grado 3/4 ocurrieron con menor frecuencia. En 7/147 pacientes (5%), se observó un síndrome lítico del tumor que provocó hemorragias intratumorales y/o gastrointestinales.

Inhibidores de Cox-2

La ciclooxigenasa-2 (Cox 2), una enzima catalizadora de la síntesis de las prostaglandinas, se encuentra sobreexpresada en una cantidad de tejidos malignos y premalignos.

Cox 1 se expresa en casi todos los tejidos y parece ser responsable de la producción de prostaglandinas que median las funciones fisiológicas normales. Contrariamente, Cox-2 no es detectable en la mayoría de los tejidos normales. Es inducida por citoquinas, factores de crecimiento, oncogenes y promotores del crecimiento. Existen también indicios de que Cox-2 está involucrada en la angiogénesis, ya que la sobreexpresión de Cox-2 da lugar a un aumento en la producción de factores de crecimiento vascular, y los inhibidores de Cox-2 pueden bloquear la angiogénesis.

En modelos experimentales, inhibidores selectivos de Cox-2 recién desarrollados evitan la formación de varios tipos de tumores. Estos descubrimientos han sido la base de una cantidad de ensayos quimiopreventivos.

Los inhibidores selectivos de Cox-2 pueden también suprimir el crecimiento de tumores ya establecidos y potenciar la actividad anticancerígena de la radioterapia y quimioterapia en sistemas experimentales.

Se están desarrollando ensayos clínicos para determinar la eficacia de los inhibidores de Cox-2 en el carcinoma humano.

Cox-2 en la prevención del cáncer

En un estudio cohorte temprano de la población acerca del riesgo de cáncer en puntos concretos, en el que participaron casi 12.000 suecos que padecían artritis reumatoide, se observó una menor incidencia del riesgo de carcinoma gástrico y colorrectal (entre supuestos usuarios crónicos de NSAID: fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE]). Más de 25 estudios epidemiológicos subsiguientes, retrospectivos y en proyecto declararon que el uso habitual de la aspirina o NSAIDs disminuye el riesgo del adenoma y el carcinoma colorrectal y/o la mortalidad asociada al carcinoma en aproximadamente un 40% y 50%.

El índice terapéutico de los NSAID mejoró notablemente con el desarrollo de los inhibidores selectivos de Cox-2. En ensayos recientes con más de 8.000 pacientes, se relacionó el celecoxib con un descenso de entre el 40% y el 50% de las úlceras con sintomatología, en comparación con los inhibidores no selectivos de Cox. Como consecuencia de un estudio positivo en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (FAP) que exhibían una marcada reducción y regresión de los adenomas colorrectales tras el tratamiento con Celecoxib, el inhibidor de Cox-2, el NCI (Instituto Nacional del Cáncer), en colaboración con las compañías farmacéuticas ha iniciado un amplio espectro de ensayos de prevención con los inhibidores de Cox-2.

La técnica de biochip

La técnica de biochip ofrece la posibilidad de investigar la expresión de miles de genes en un solo experimento y, por tanto, descubre una gran cantidad de oportunidades en la gestión de los pacientes de cáncer.

Muchas terapias, y precisamente en el entorno adyuvante, están basadas en factores pronósticos que poseen sus limitaciones, ya que seleccionan grupos de pacientes con un riesgo de recurrencia concreto, aunque no pueden predecir el resultado en cada uno de ellos. El comportamiento de las células tumorales está determinado por muchos genes, hasta entre 15- y 20.000 genes pueden estar expresados. Únicamente un número limitado de genes se encuentra sobreexpresado; la mayoría de ellos se expresan en cantidades inferiores a 10 copias por célula, haciéndolos difícil de detectar. En la técnica de biochip, los genes se agrupan de acuerdo con patrones de expresión semejantes.

De acuerdo con Van't Veer y col., del Instituto del Cáncer de Holanda, se pudieron identificar 70 genes con los que se podría predecir el desarrollo o no de una metástasis en 78 pacientes con carcinoma mamario temprano y sin nódulos axilares, que no recibieron terapia sistémica adyuvante y participaron en el seguimiento durante más de 5 años.

Es preciso validar esta técnica con grupos más numerosos de pacientes en futuros estudios antes de que pueda ser utilizada de forma rutinaria.

En el futuro, esta técnica puede ser capaz de identificar nuevos blancos terapéuticos y se espera que pueda determinarse el pronóstico de cada paciente de forma más concreta además del tipo de terapia que resulte de mayor utilidad.

Bibliografía clave

Mendelsohn J: Blockade of receptors for growth factors: An anticancer therapy-The Fourth Annual Joseph H. Burchenal American Association for Cancer Research Clinical Research Award Lecture. *Clin Cancer Res* 6:747-753, 2000.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shal S y col.: Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Eng J Med* 344:783-792, 2001.

Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, y col. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Eng J Med* 2002; 347:472-480.

Druker B.J., para el IRIS Study Group. STI 571 (Gleevec/Glivec, imatinib) versus interferon (IFN) + cytarabine as initial therapy for patients with CML: results of a randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 1 a (abstract 1) 2002.

Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK , y col. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med* 342:1946-1952, 2000.

Van 't Veer LJ, Hongyue D, van de Vijver MJ y col. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415: 530-536, 2002.