

Introducción al tratamiento oncológico: indicaciones e intención de los tratamientos

Principles of cancer management. Indications and intentions of treatment

A. Muñoz, J. M. Mañé, A. Viteri, R. Barceló

Servicio de Oncología Médica
Hospital de Cruces. Barakaldo. Bizkaia

Introducción

El tratamiento de los tumores malignos se basa en el empleo aislado o en combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia, y en algunos tumores concretos, de tratamientos hormonales e inmunológicos. En general, el primer tratamiento que se lleva a cabo en un paciente con cáncer es el que tiene un mayor impacto sobre la historia natural de la enfermedad y por tanto sobre su supervivencia y calidad de vida. De todos modos, teniendo en cuenta los efectos secundarios que pueden derivarse de estos tratamientos, cualquier decisión terapéutica que se tome en el transcurso de la enfermedad de estos pacientes puede repercutir significativamente en su calidad de vida.

Debido a la complejidad creciente de las técnicas de cirugía y radioterapia y al desarrollo de nuevos fármacos y nuevas estrategias de combinación de los tratamientos, es necesario que los diferentes especialistas implicados en el tratamiento del cáncer tengan un conocimiento profundo de su área de trabajo, llegando incluso a la subespecialización. Además es necesario que todos los profesionales trabajen de forma coordinada y establezcan protocolos de tratamiento o guías de práctica clínica donde puedan quedar incluidas la mayor parte de las situaciones clínicas que puedan presentarse.

En el presente artículo vamos a repasar las distintas modalidades terapéuticas utilizadas en los pacientes con cáncer, haciendo especial hincapié en la intención e indicaciones de cada tratamiento.

Planificación del tratamiento

En el momento del diagnóstico, la decisión a cerca de qué tratamientos y en qué orden debe recibir un paciente con cáncer,

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

asienta en tres pilares básicos: el tipo histológico del tumor, la extensión de la enfermedad y la situación del paciente.

La obtención de una muestra tisular para el estudio anatomopatológico es imperativa para confirmar el diagnóstico de presunción obtenido mediante los datos clínicos y las exploraciones complementarias. No sólo nos va a permitir descartar procesos de naturaleza benigna que pueden simular una neoplasia, sino que nos va a informar del subtipo histológico del tumor. No hay que olvidar que algunos tumores, como los linfomas, los tumores de células germinales y los tumores de extirpe sarcomatoide pueden aparecer en prácticamente cualquier órgano. Por otro lado, la obtención de un material adecuado para el estudio inmunohistoquímico, permite el estudio de determinados marcadores moleculares con importancia pronóstica que, en algunos casos, como el grado de diferenciación celular y la expresión de receptores hormonales en el cáncer de mama, son determinantes en la indicación de tratamientos complementarios (1).

Una vez establecido el diagnóstico definitivo es necesario evaluar la extensión del tumor tanto desde el punto de vista local-regional como a distancia. Para cada localización y subtipo histológico se realiza un estudio de extensión variable con aquellas exploraciones radiológicas y endoscópicas que resulten rentables para valorar las características locales del primario y descartar la presencia de metástasis a distancia. El objetivo del estudio de extensión es sólo programar el tratamiento más adecuado para cada situación, sino también establecer una aproximación al pronóstico y homogeneizar los resultados para favorecer la comunicación científica. Se suelen utilizar sistemas de clasificación universalmente aceptados, comprensibles y sencillos de manejar que agrupan a los pacientes en distintos estadios (habitualmente cuatro). El sistema de clasificación más utilizado para la mayoría de las localizaciones tumorales es el TNM (2), donde la T hace referencia al tamaño y/o datos de infiltración local del tumor primario, la N se refiere al número y/o localiza-

ción de adenopatías infiltradas y la M determina la presencia o ausencia de metástasis a distancia. En algunos tumores como es el caso de los linfomas o los sarcomas óseos, aún se continúan utilizando clasificaciones específicas.

Además del diagnóstico definitivo y de la extensión de la enfermedad es necesario valorar las características del paciente ya que pueden condicionar la tolerancia a los distintos tratamientos. Aunque de importancia relativa a la hora de plantear tratamientos con intención curativa, cobra especial trascendencia en los tratamientos paliativos, encaminados a mejorar la calidad de vida, donde es necesario sopesar adecuadamente el riesgo-beneficio de forma individualizada. Las variables fundamentales a tener en cuenta son: edad, situación funcional, alteraciones analíticas, enfermedades de base y nivel socio-cultural del paciente. Sobre todo en tratamientos con intención paliativa es fundamental la valoración del estado funcional (performance status) ya que, además de ser un factor pronóstico independiente en muchos tumores sólidos, ofrece una idea simple pero muy aproximada del estado general de los pacientes. Las dos escalas más frecuentemente utilizadas en oncología son la de Karnofsky y la de Zubrod (tabla 1).

Cirugía

La cirugía es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de los pacientes oncológicos. Salvo en algunos tumores quimioterapiables, la extirpación completa del tumor primario y más importante paso para conseguir la curación definitiva. Además, como veremos más adelante, de una u otra forma, prácticamente la totalidad de estos pacientes van a necesitar en algún momento de alguna intervención quirúrgica. Según el objeto de cada intervención podemos establecer las siguientes modalidades de cirugía:

- *Cirugía diagnóstica:* Son todos aquellos procedimientos quirúrgicos encaminados a obtener una muestra suficiente para el

TABLA 1
Escalas de medición de la situación funcional

ESCALA DE KARFOSKY		ESCALA DE ZUBROD (ECOG)	
100	El enfermo presenta una actividad normal	0	Actividad normal sin ningún tipo de limitación
90	Actividad normal o con algunos signos o síntomas		
80	Actividad normal pero con esfuerzo	1	Sintomático, pero con capacidad para desarrollar la vida diaria
70	Se cuida solo, pero no puede llevar una vida normal		
60	Necesita asistencia esporádica, pero se basta por sí solo	2	No puede trabajar pero es capaz de cuidarse por sí mismo. Pasa en cama >50% del tiempo
50	Necesita asistencia médica frecuente		
40	Necesita asistencia especial y se levanta poco de la cama	3	Requiere asistencia considerable y pasa >50% del tiempo en cama
30	Necesita hospitalización		
20	Necesita hospitalización y tratamiento de sostén	4	Incapacidad grave. En cama de forma permanente
10	Moribundo		
0	Muerto	5	Muerto

diagnóstico histológico definitivo. También debe considerarse como tal aquellas exploraciones quirúrgicas encaminadas a conseguir una correcta estadificación de una neoplasia, como la mediastinoscopia diagnóstica en el cáncer de pulmón no microcítico o la laparoscopia exploradora en algunos tumores de cavidad abdominal. Cuando la lesión es de pequeño tamaño y fácilmente abordable puede realizarse una biopsia excisional de primera intención, extirpando completamente la tumoración. En estas situaciones es conveniente marcar los límites de la lesión con clips radiopacos por si fuese necesario una ampliación quirúrgica posterior o un tratamiento con radioterapia. En caso de que la lesión sea más grande o difícilmente accesible, se realizará una biopsia incisional o una biopsia con punción mediante trócares adecuados. De cualquier forma, independientemente de la técnica utilizada para conseguir la muestra, se deben cumplir las siguientes premisas:

- Debe obtenerse material suficiente para el diagnóstico.
- Debe evitarse la contaminación neoplásica del lecho y del trayecto.
- La técnica de ejecución no debe interferir con la cirugía definitiva.
- Debe manipularse correctamente la muestra biológica para no interferir el estudio anatomopatológico posterior.

• **Cirugía curativa:** La cirugía practicada con intención curativa pretende la extirpación completa del tumor primario. El concepto de cirugía radical oncológica nació en 1894 con las resecciones en bloque de la mama y los ganglios axilares, practica-

das por Halsted, lo que supuso conseguir curaciones en una enfermedad considerada incurable hasta ese momento. En la actualidad, cada tumor y cada localización anatómica requiere una técnica de resección adecuada que debe de ser realizada por un cirujano experimentado (tabla 2).

TABLA 2
Tumores curables con cirugía sola en más del 50% de los casos

Melanoma estadios I y II Tumores ORL estadios I y II Carcinoma no microcítico de pulmón estadio I Cáncer de mama estadio I Cáncer gástrico estadio I Cáncer colo-rectal estadios I y II Cáncer de vejiga estadio I Cáncer de próstata estadios I y II Cáncer epitelial de ovario estadio I Cáncer de endometrio estadios I y II Cáncer de cerviz estadio I Sarcomas de partes blandas estadios I y II
--

Tanto es así, que en algunos tumores, como el cáncer de recto o pulmón, está demostrado que la experiencia del cirujano es un factor pronóstico independiente en la supervivencia (3 y 4).

Cualquier cirugía con intención curativa debe cumplir los siguientes requisitos:

- Extirpar completamente el tumor con márgenes suficientes.
- Realizar una linfadenectomía adecuada a cada localización.
- Evitar la contaminación neoplásica del campo quirúrgico.
- Evitar mutilaciones innecesarias para intentar preservar el máximo de función.
- Manipular correctamente la muestra para su análisis posterior, marcando bordes y etiquetando todas las diferentes localizaciones reseca-

• **Cirugía paliativa:** Las intervenciones con intención paliativa no pretenden la extirpación completa de la enfermedad ni mucho menos la curación. Ni siquiera su objetivo principal es conseguir mejorar la supervivencia. Las cirugías paliativas se plantean en aquellas complicaciones que provocan un deterioro importante en la calidad de vida y que no son susceptibles de solución con ningún tratamiento médico. En general, debieran considerarse siempre en aquellos pacientes con un estado general previo aceptable y una expectativa de vida de al menos 2 meses, en los que la resolución de la complicación conlleve la recuperación de su situación basal. Indicaciones frecuentes de cirugía paliativa las fracturas patológicas, la obstrucción intestinal, la pleurodesis o la cirugía higiénica de masas ulceradas.

• **Cirugía de recidivas locales y de metástasis:** De forma general, puede afirmarse que la cirugía de recidivas locales de cualquier tumor está siempre indicada mientras puedan garantizarse unos principios mínimos de radicalidad quirúrgica, similares a los aplicados en la cirugía de primera intención. Aunque las posibilidades de curación son inferiores que con la cirugía inicial, es posible largos supervivientes sin nuevas recidivas.

La cirugía de las metástasis a distancia se consideraba hasta hace unas décadas un tratamiento meramente paliativo. Hoy día, en pacientes oligometastásicos seleccionados, es posible conseguir largos supervivientes libres de enfermedad tras la resección completa de metástasis. Así, pueden considerarse “curativas” las metastasectomías pulmonares de adenocarcinomas de colon, sarcomas, melanomas e hipernefomas, las metastasectomías hepáticas de cáncer de colon (5) o la extirpación de metástasis cerebrales únicas de cáncer no microcítico de pulmón o hipernefomas.

• **Cirugía citorreductora (debalking):** Consiste en la extirpación casi completa del tumor para mejorar el índice terapéutico de ulteriores tratamientos sobre los restos tumorales. De forma teórica, se pretende conseguir una mejor oxigenación de las células tumorales y una mejor difusión de los citostáticos, mejorando así la eficacia de la radioterapia y la quimioterapia, respectivamente. En el cáncer epitelial de ovario avanzado está demostrado que una resección incompleta de la enfermedad pero con un volumen residual menor de 2 cm., aumenta la tasa de respuestas a la quimioterapia y constituye un factor pronóstico positivo independiente de la supervivencia global (6). También está

indicada en tumores neuroendocrinos con clínica carcinoide no controlada con un tratamiento médico y en tumores de estirpe mesenquimal de bajo grado de malignidad, como los tumores desmoides y sarcomas de bajo grado.

- **Cirugía terapéutica:** Es un tipo de cirugía indirecta y con intención paliativa que cuenta con escasas indicaciones en la actualidad. Consiste en la extirpación de un órgano sano para suprimir determinados estímulos positivos sobre el crecimiento del tumor. Clásicamente se han utilizado la ooforectomía bilateral en el tratamiento del cáncer de mama metastásico hormonodependiente en mujeres premenopáusicas, y la orquiectomía bilateral en el cáncer de próstata avanzado. Hoy día, con las distintas modalidades de bloqueo hormonal farmacológico, su práctica está en desuso.

Recientemente se ha demostrado que la nefrectomía previa al tratamiento sistémico en pacientes con hipernefroma metastásico consigue un incremento de tres meses en la supervivencia global, por lo que habrá que considerarla al diagnóstico en aquellos pacientes que conserven un estado general adecuado (7).

- **Cirugía reconstructora:** Antaño olvidada, hoy día debe considerarse como una parte más del tratamiento integral de los pacientes con cáncer. Está indicada en todas aquellas situaciones en que los tratamientos realizados o la propia enfermedad provoquen mutilaciones físicas con repercusión psicológica para el paciente, especialmente en aquellos tumores del área craneo-facial y de órganos sexuales.

- **Cirugía de apoyo a los tratamientos:** Muchos pacientes con cáncer en tratamiento necesitan la colocación de catéteres venosos percutáneos (tipo Hickman) o implantables (tipo port-a-cath) para la administración de la quimioterapia o para el soporte hídrico y nutricional durante las complicaciones. Aunque con indicaciones más limitadas, algunos pacientes precisan la colocación de catéteres peritoneales para la administración de quimioterapia intracavitaria o de reservorios intratecales.

Radioterapia

La radioterapia, como la cirugía, es un tratamiento local. Su efecto terapéutico se basa en la interacción de la energía, habitualmente fotones, con la materia. Cuando un fotón incide sobre un órgano, se producen diferentes interacciones con los átomos (efecto fotoeléctrico, efecto Compton y

formación de pares electrón-positrón), que dependen de la energía del fotón incidente y de la probabilidad de impacto con los electrones de la distintas capas energéticas del átomo.

El efecto citotóxico de la radiación se debe fundamentalmente a su acción sobre las moléculas de ADN y, en menor medida, por alteración directa de la fundición de la membrana celular y los microtúbulos. Aunque parte del daño sobre el ADN puede deberse a impactos directos de los fotones sobre la doble hélice, el principal mecanismo de lesión se debe a la ionización del medio interno con formación de radicales hidroxilo que “roban” electrones al ADN. Existen factores extrínsecos que pueden modificar la radiosensibilidad celular como son el oxígeno circundante, que estabiliza los radicales libres producidos prolongando su semivida, y el uso de fármacos citotóxicos radiosensibilizadores como el cisplatino, el carboplatino o el 5-Fluorouracilo (8).

Los diferentes tratamientos de radioterapia pueden clasificarse atendiendo al método de administración o a la intención buscada con el tratamiento.

- **Según el método de administración**

- **Administración sistémica de radioisótopos:** Consiste en la inyección intravenosa de isótopos radioactivos que tienden a concentrarse en el tejido tumoral a tratar, liberándose los fotones a nivel celular. Actualmente se utiliza el I^{131} como tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides y el Sr^{89} para el tratamiento de las metástasis óseas blásticas de adenocarcinomas de próstata y de mama.

- **Braquiterapia:** Consiste en la inserción dentro del tumor (radioterapia intersticial) o en una cavidad adyacente (radioterapia endocavitaria) de una fuente de emisión radioactiva. Habitualmente se utiliza en combinación con radioterapia externa con intención de administrar una superimpresión extra en la zona tumoral. Su indicación reside en tumores radiosensibles de zonas anatómicamente accesibles y con gran tolerancia a la radioterapia, como son los cánceres de vulva, vagina, cérvix próstata y los tumores de la esfera otorrinolaringológica.

- **Radioterapia externa:** Se administra mediante máquinas capaces de generar rayos gamma, rayos X o electrones de una energía determinada y dirigirlos de forma controlada a un campo de tratamiento. Las Unidades de Kilovoltaje (KV) producen rayos X de entre 40 y 400 KV. Su capacidad de penetración en la materia es limitada por lo que su indicación actual se limita al tratamiento de tumo-

res cutáneos y al tratamiento paliativo de metástasis óseas superficiales. Las Unidades de Megavoltaje (MV) son las bombas de Co^{60} que producen rayos gamma de 1.17 y 1.34 MV y los aceleradores lineales que fabrican fotones de entre 4 y 25 MV. Su capacidad de penetración depende directamente de la energía de los fotones y son los equipos que se utilizan actualmente para la administración de radioterapia externa.

- **Según la intención del tratamiento**

- **Radioterapia radical con intención curativa:** Es la que se administra como método único o fundamental, con finalidad curativa en tumores localizados en estadios iniciales. Permite la posibilidad de curación con preservación del órgano y de su fundición, no impidiendo además un rescate quirúrgico en caso de recidiva. Las dosis utilizadas suelen aproximarse a las dosis máxima tolerable de cada localización anatómica por lo que no está exenta de toxicidad. Los tumores cutáneos, los cánceres otorrinolaringológicos en estadios iniciales, el cáncer de próstata y de cérvix y la enfermedad de Hodgkin son ejemplos de tumores curables con radioterapia sola.

- **Radioterapia adyuvante:** Es el tratamiento que se aplica tras una cirugía curativa para erradicar los restos tumorales subclínicos, mejorando el control local de la enfermedad con disminución del riesgo de recidivas y, en ocasiones, incrementando la supervivencia global (9). También permite a veces evitar la cirugía mutilante, como en el cáncer de mama donde son equiparables los resultados obtenidos con mastectomía y cirugía conservadora más radioterapia (10). Las dosis utilizadas suelen ser inferiores a la dosis máxima tolerable, por lo que la toxicidad inducida suele ser menor. El cáncer de mama y de recto y los sarcomas de extremidad son ejemplos de indicación de tratamiento radioterápico complementario.

- **Radioterapia preoperatoria:** Cuando la radioterapia se administra previamente a un tratamiento quirúrgico definitivo, suele buscarse una mejoría en la radicalidad quirúrgica y/o una cirugía conservadora con preservación de órgano. La dosis administrada suele ser inferior a la radical y es necesario coordinar el tiempo de la cirugía tras la radioterapia para evitar una excesiva fibrosis tisular, que incrementaría la morbimortalidad de la intervención. Tiene su indicación en algunas situaciones concretas, en general combinada con quimioterapia, de tumores de pulmón, recto o de la esfera otorrinolaringológica.

– *Radioterapia paliativa*: La radioterapia paliativa pretende la desaparición o mejoría de los síntomas provocados por una complicación local de la enfermedad. Se suelen utilizar bajas dosis o intermedias administradas en pocos días y, en la mayoría de los casos en que está indicada, suele conseguir una mejoría clínica importante en poco tiempo, con una toxicidad mínima. Sus indicaciones son múltiples aunque las más frecuentes son el control del dolor de las metástasis óseas, las hemorragias tumorales, la hipertensión craneal por metástasis cerebrales, el síndrome de vena cava superior sintomático o la compresión medular.

Quimioterapia

Los citostáticos son fármacos que producen un daño molecular directo que acaba induciendo la apoptosis o muerte celular. La mayoría de estos fármacos actúan durante el proceso de división celular, situación que aprovechamos al tener las células tumorales una mayor tasa de división que las células normales. Muchas veces se utilizan combinaciones de fármacos debido a que muchos de ellos presentan sinérgismo y para salvar fenómenos de resistencia de las células. Atendiendo a la intención con que se indican los tratamientos, encontramos las siguientes indicaciones de tratamiento:

Quimioterapia con intención curativa:

Algunos tipos de tumores malignos son potencialmente curables con quimioterapia, incluso en estadios avanzados. Normalmente se trata de tumores donde existe una relación dosis-respuesta, por lo que suelen utilizar esquemas de tratamiento agresivos de poliquimioterapia, asumiéndose una toxicidad aguda moderada o severa. Aunque la quimioterapia constituye el tratamiento fundamental de estos tumores, muchas veces es necesario complementarla con radioterapia o cirugías de rescate. En ocasiones puede estar indicada incluso la administración de quimioterapia a dosis altas con autotrasplante de médula ósea como tratamiento de consolidación o como tratamiento de rescate en caso de recidivas o mala respuesta al tratamiento de inducción. Desafortunadamente, aunque existen varios tumores considerados quimioterapables, suponen un porcentaje relativamente pequeño en lo que a incidencia global de cáncer se refiere. En la tabla 3 se relacionan los tumores curables con quimioterapia.

TABLA 3
Tumores malignos curables con quimioterapia

Coriocarcinoma
Leucemias agudas
Linfomas Hodgkin y no Hodgkin
Tumores de células germinales
Tumor de Wilms
Rabdomiosarcoma embrionario
Sarcoma de Ewing
Neuroblastoma
Carcinoma microcítico de pulmón
Cáncer epitelial de ovario

Quimioterapia adyuvante:

Consiste en la administración de quimioterapia tras la resección quirúrgica completa de un tumor. El objetivo del tratamiento adyuvante es evitar la aparición de metástasis a distancia y/o de recidivas locales, mejorando así la supervivencia a largo plazo. El fundamento teórico del tratamiento adyuvante se basa en que el tratamiento local es incapaz de eliminar los focos metastásicos subclínicos responsables de las recaídas posteriores y en que, por otro lado, la eficacia de los citostáticos es inversamente proporcional al volumen de tumor presente. En general se utiliza en tumores quimiosensibles con un importante porcentaje de recaídas tras el tratamiento local y que se consideran no curables en situación metastásica. Debido a la intención del tratamiento, la toxicidad que se asume es leve o moderada, no siendo admisibles las muertes tóxicas, y sólo se indica en caso de que exista una importante evidencia científica que lo soporte. En la tabla 4 se recogen los tumores susceptibles de tratamiento adyuvante tras resección quirúrgica completa.

TABLA 4
Tumores malignos con indicación de quimioterapia adyuvante

Cáncer de mama
Cáncer de estómago
Cáncer colo-rectal
Osteosarcoma
Cáncer de vejiga
Cáncer de testículo
Cáncer epitelial de ovario
Glioblastomas multiformes
Astrocitomas anaplásicos
Meduloblastomas

Quimioterapia neoadyuvante:

Es aquella que se administra antes del tratamiento loco-regional del tumor con cirugía o radioterapia. A favor de su utilización puede argumentarse que se inicia de forma precoz el tratamiento de las micrometástasis, se facilita el tratamiento local posterior. En su contra está el hecho fundamental de que se retrasa el tratamiento radical potencialmente curativo. Suele indicarse en aquellos tumores con buenas tasas de respuesta a la quimioterapia en los que la

enfermedad loco-regional y distancia se controla mal con el tratamiento local exclusivamente. Ejemplos de tumores con indicaciones en algunos estadios de quimioterapia neoadyuvante son el cáncer de mama, el cáncer de pulmón no microcítico, el cáncer de vejiga o el cáncer de esófago.

Quimioterapia paliativa:

Entendemos por quimioterapia con intención paliativa la que se administra en tumores metastásicos o localmente avanzados no subsidiarios de tratamiento local definitivo, buscando:

- Mejoría de la calidad de vida.
- Aumento de la supervivencia libre de complicaciones.
- Aumento de la supervivencia libre de progresión.
- Aumento de la supervivencia global.

En general, la consecución de uno de los objetivos suele llevar implícito el de los anteriores. Se puede asumir una toxicidad moderada siempre y cuando el beneficio clínico conseguido sea mayor, y es admisible un cierto porcentaje de muertes inducidas por el tratamiento. Normalmente no está justificada su administración en enfermos con una situación funcional deteriorada y siempre es necesario individualizar los tratamientos.

Si bien hasta unos años las indicaciones de quimioterapia paliativa se circunscribían a pocas localizaciones tumorales, hoy día, con el desarrollo de los nuevos fármacos son muchas las indicaciones (tabla 5) donde puede ofrecerse un incremento en supervivencia con mejoría de calidad de vida, incluso con segundas líneas de quimioterapia (11 y 12).

TABLA 5
Tumores malignos con indicación de quimioterapia paliativa

Cáncer colo-rectal
Cáncer de mama
Carcinoma microcítico de pulmón
Carcinoma no microcítico de pulmón
Cáncer de próstata hormono-refractario
Cáncer de vejiga
Cáncer de estómago
Cáncer epitelial de ovario
Cáncer de páncreas y vía biliar
Glioblastomas y astrocitomas anaplásicos
Linfomas de bajo grado avanzados

Hormonoterapia

La hormonodependencia de algunos tumores se conoce de forma intuitiva desde hace más de un siglo, cuando se objetivaron las fluctuaciones que sufrían los cánceres de mama a lo largo del ciclo menstrual y la mejoría clínica que se conseguía tras la ooforectomía bilateral empírica.

Actualmente, y después del descubrimiento de los receptores hormonales en las células de determinados tumores y de un mejor conocimiento de la fisiología endocrinológica, los tratamientos hormonales están basados en fármacos diseñados específicamente para modificar la homeostasis hormonal.

Las hormonas se asemejan bastante al fármaco ideal: su mecanismo de acción es bastante específico, se administran de forma oral, tienen escasos efectos secundarios y son baratos. El principal inconveniente que presentan es que su espectro de tratamiento se limita a aquellos tumores con un patrón de hormonodependencia como son el cáncer de mama, el de próstata y el de endometrio.

En el cáncer de mama se utiliza como tratamiento complementario tras la cirugía en todos aquellos tumores que expresen en la superficie de las células receptores para estrógenos y/o progesterona. La administración durante 5 años de tamoxifeno ha demostrado un aumento de la supervivencia global, que es independiente del beneficio que aporten el resto de los tratamientos (13). En enfermedad metastásica es el tratamiento de primera elección en las enfermas con afectación ósea, pulmonar o de partes blandas que expresen receptores hormonales. En esta situación, puede esperarse una tasa de respuesta al tratamiento hormonal de entre el 50 y el 70%, con supervivencia medianas cifradas en varios años.

En el cáncer de próstata diseminado, el bloqueo androgénico completo con un antiandrógeno y un análogo de LHRH consigue supervivencias cercanas a los 2 años y los progestágenos son los fármacos con mejor índice terapéutico en adenocarcinomas de endometrio metastásicos.

Inmunoterapia

La modulación del sistema inmunológico mediante la administración de interferones, citocinas, vacunas específicas o linfocitos estimulados ha sido objeto de numerosos estudios en el tratamiento de algunos tumores, como el melanoma o el tumor de células renales. En el contexto de tratamiento adyuvante tras la cirugía, su única indicación reconocida en la actualidad es en melanomas malignos cutáneo de alto riesgo, donde un tratamiento con interferón alfa2b a dosis altas durante un año ha demostrado prolongar la supervivencia y disminuir el riesgo de recidivas locales (14). También se utilizan como tratamiento de mantenimiento en linfomas de bajo grado y mieloma múltiple tras la res-

puesta a quimioterapia de inducción con intención de retrasar las recaídas. Otras indicaciones admitidas de los interferones son el tratamiento del hipernefroma metastásico, del sarcoma de Kaposi y otros tumores de extirpe endotelial y de tumores carcinoideos.

Otros tratamientos

Continuamente se están desarrollando nuevos fármacos, que buscan dianas terapéuticas diferentes a los tratamientos habituales, con la intención de conseguir un cambio cualitativo en el tratamiento de algunos tumores. Alguno de ellos, como es el caso de los anticuerpos monoclonales, son ya una realidad en la práctica clínica tras muchos años de estudios preclínicos. Los anticuerpos monoclonales son moléculas diseñadas específicamente para unirse a un receptor celular de un tumor concreto provocando un efecto citotóxico directo e indirecto, que provoca la muerte celular sin lesionar los tejidos sanos. Actualmente se usa trastuzumab (anti c-erbB-2) para el cáncer de mama (15) y el rituximab (anti CD-20) para el tratamiento de linfomas de bajo (16) y, en general, han demostrado una eficacia similar a la quimioterapia convencional en las mismas indicaciones, con un mejor perfil de toxicidad.

Requieren mención especial los nuevos fármacos diseñados para bloquear una ruta metabólica alterada en algunas células tumorales. Es el caso del STI571 (imatinib), que inhibe una tirosin-quinasa fundamental para el mantenimiento de las células de la leucemia mieloide crónica y de los tumores estromales gastrointestinales (17), consiguiendo tasas de respuesta hasta ahora impensables con tratamientos convencionales.

Estos tratamientos y los que aún están en procesos de investigación permiten mantener una puerta abierta al optimismo en el futuro del tratamiento del cáncer.

Referencias bibliográficas

1. Aapro MS. Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer: A Review of Key Findings from the 7th International Conference, St Gallen, February 2001. *The Oncologist* 2001; 6: 376-385.
2. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 5th ed. Sobin LH, Wittekind Ch (editors). Wiley-Liss, New York Chichester Weinheim Brisbane Singapore Toronto 1997.
3. Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Gelfand SE and Begg CB. The influence of hos-

pital volume on survival after resection for lung cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 181-188.

4. Heald RJ. Rectal cancer: the surgical options. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1189.
5. Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 231-255.
6. Hoskins WJ. The influence of cytoreductive surgery on recurrence free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1992; 47: 159-165.
7. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Eng J Med* 2001; 345: 1655-1659.
8. Hellman S. Principles of cancer management: radiation therapy. En *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (ed). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 6th edition, 2001; 265-288.
9. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad RA and Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-1229.
10. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomised trials. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444-1451.
11. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, Punt CJA, Hickish TF, Heikkilä R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-1418.
12. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomised trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-2103.
13. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-936.
14. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC and Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
15. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L et al. Phase II study of weekly intravenous trastuzumab (Herceptin) in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (suppl 12): 78-83.
16. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2825-2833.
17. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358: 1421-1423.