

Módulo 3

# PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

Enfoque biomédico del cáncer

Maestría en Psico Oncología

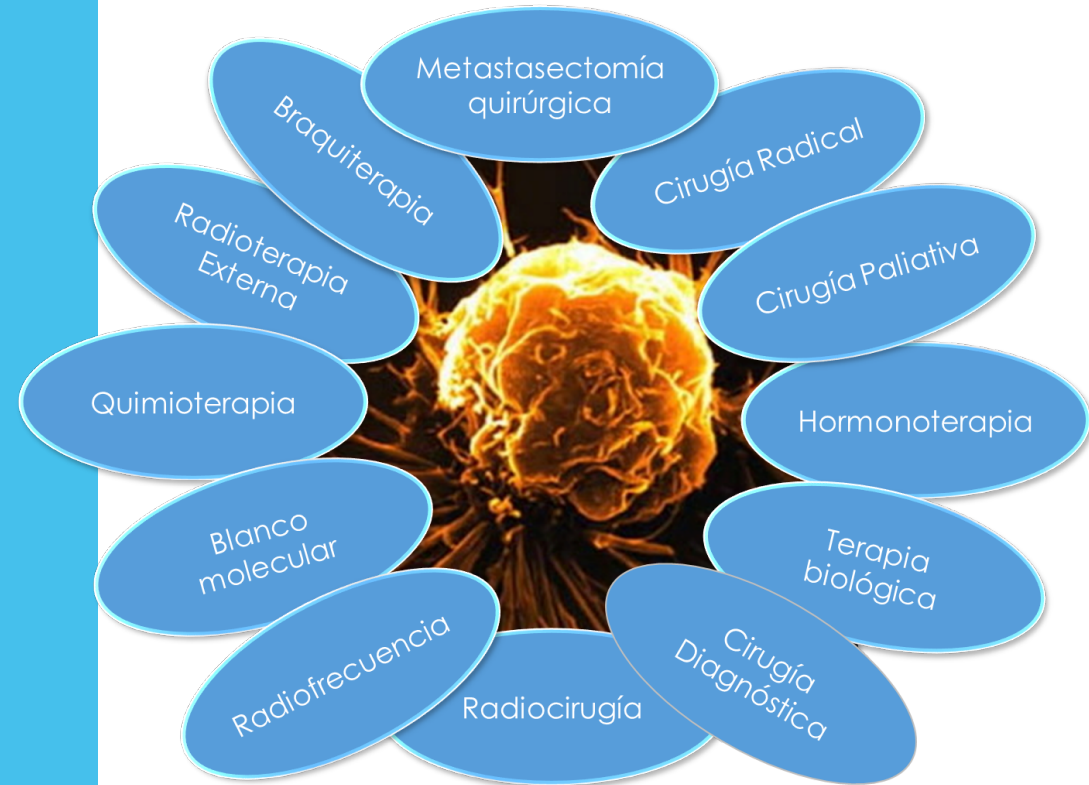
Dr. Israel Destruge Molina

Oncólogo Clínico PUCE

# Tratamiento del Cáncer

En la actualidad, el tratamiento del cáncer debe conceptuarse como **MULTIDISCIPLINARIO**.

Donde cada una de las diferentes especialidades aporta beneficio al paciente, y sin el apoyo de ellas, el tratamiento podría ser incompleto



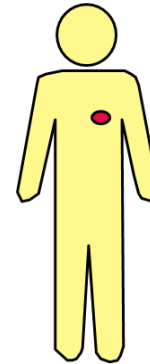
# Introducción



La Oncología es un campo multidisciplinario

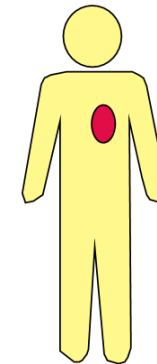
Cirugía

Tratamiento local



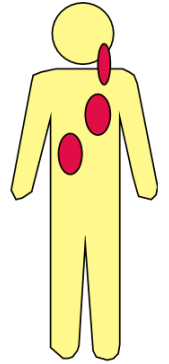
Radioterapia

Control locorregional



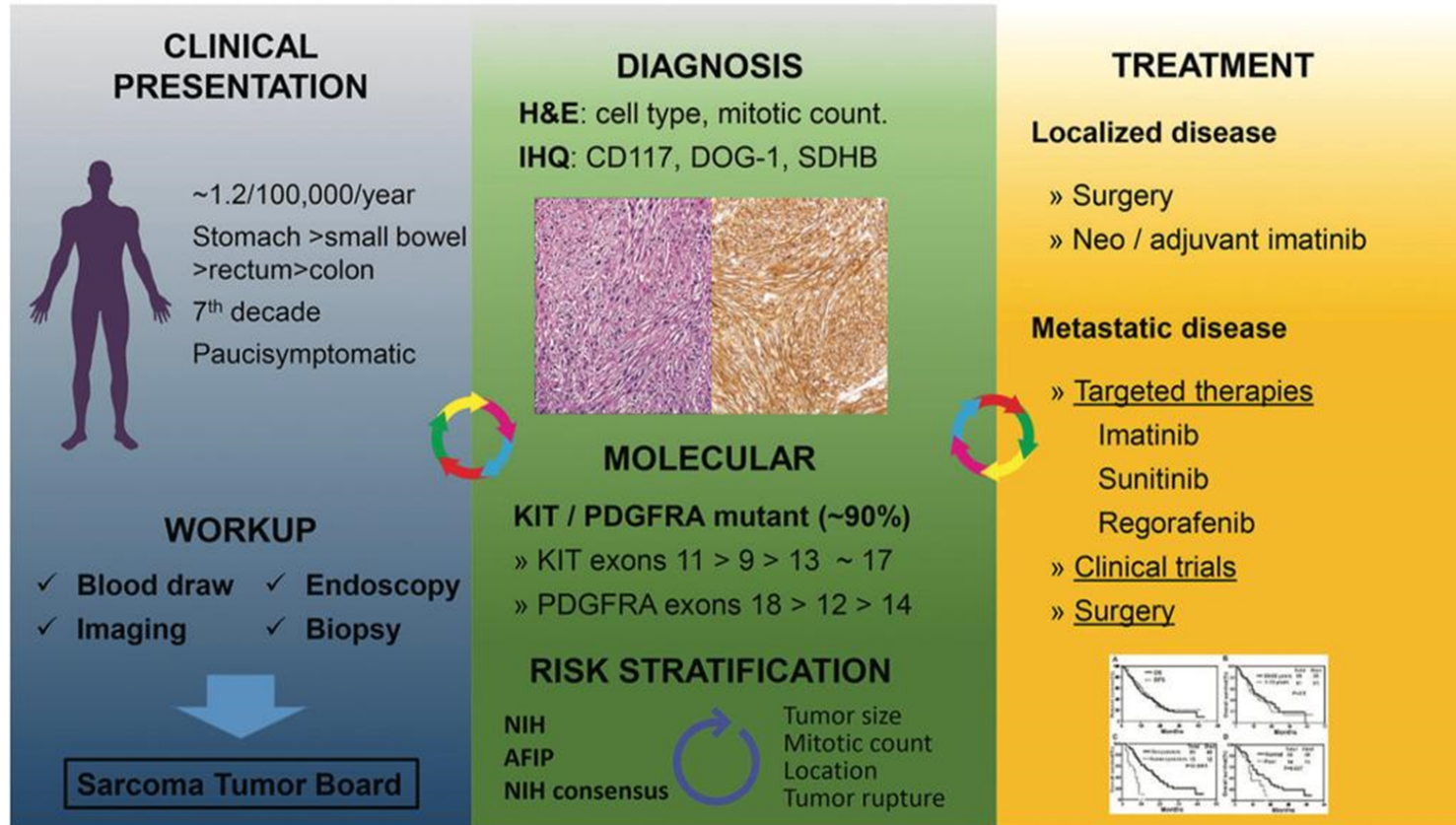
Quimioterapia

Tratamiento sistémico



# Visión General del Tratamiento Oncológico

Sintomas: Gastrointestinales



## CONCEPTOS IMPORTANTES EN ONCOLOGÍA

Una vez establecido el diagnóstico de Cáncer, el principal objetivo del TRATAMIENTO consiste en erradicar/o controlar el proceso neoplásico.

**Adyuvante**

**Neoadyuvante**

**Definitiva**

**Paliativa**

## Tratamiento local

Tratamiento adyuvante

### DEFINICIÓN

Modalidad de tratamiento usado tras control loco regional (Cirugía o Radioterapia)

### OBJETIVOS

- Evitar metástasis a distancia.
- Retrasar recidiva local
- Mejorar la Supervivencia

## Tratamiento local

### Tratamiento neoadyuvante

#### DEFINICIÓN

Modalidad usada antes del tratamiento loco regional

#### OBJETIVOS

- Tratamiento enfermedad micro metastásica
- Determinar sensibilidad del tumor a la QT.
- Identificar subgrupo agresivo
- Reducir el volumen tumoral
- Hacer posible cirugía conservadora
- RESPUESTA PATOLOGICA COMPLETA

## Tratamiento definitivo

### DEFINICIÓN

Quimioterapia concomitante a Radioterapia, en algunos tumores, considerado tratamiento definitivo

### OBJETIVOS

- Control loco regional de enfermedad
- Tratamiento micro metástasis

# Enfermedad Metastásica

## Tratamiento Paliativo

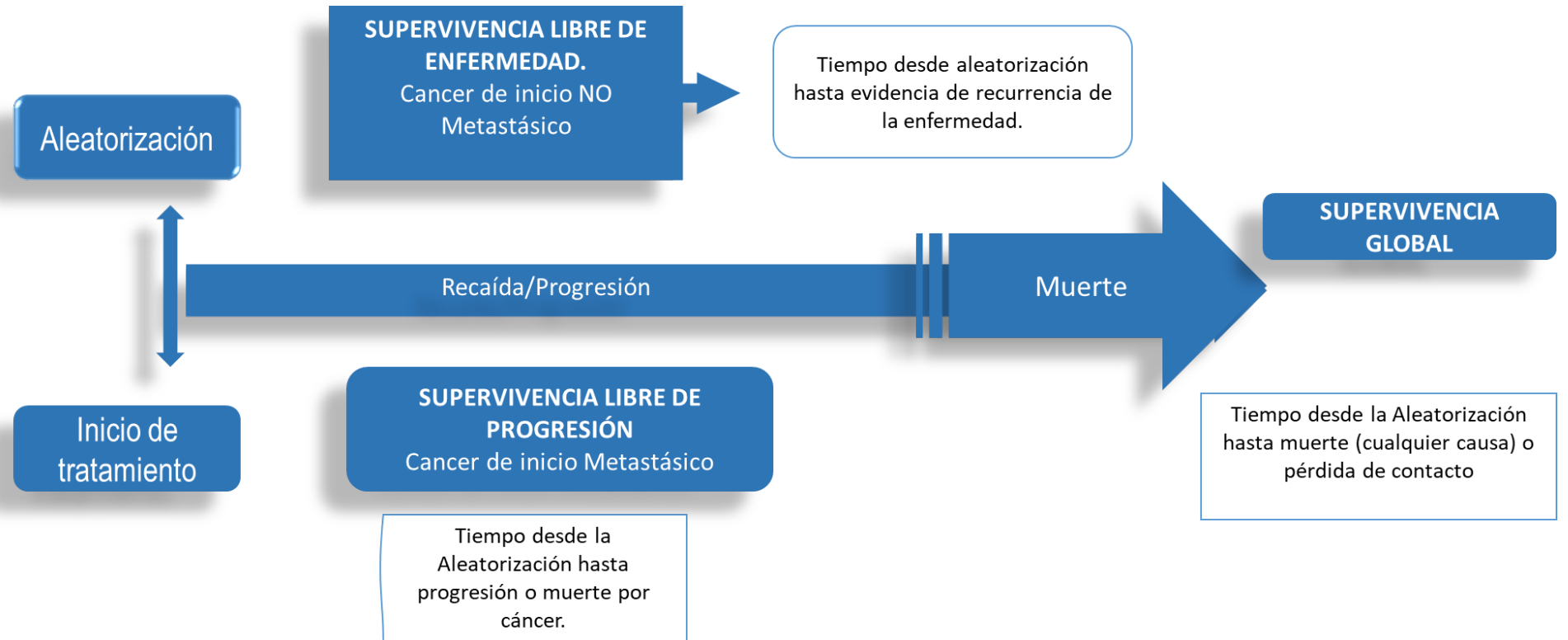
### DEFINICIÓN

Modalidad usada en pacientes con enfermedad metastásica.  
No necesariamente terminales.

### OBJETIVOS

- Mejorar supervivencia
- Paliación de síntomas
- Mejorar calidad de vida
- Prolongar tiempo a la progresión

# COMO MEDIMOS EL BENEFICIO CON ESTOS TRATAMIENTOS?



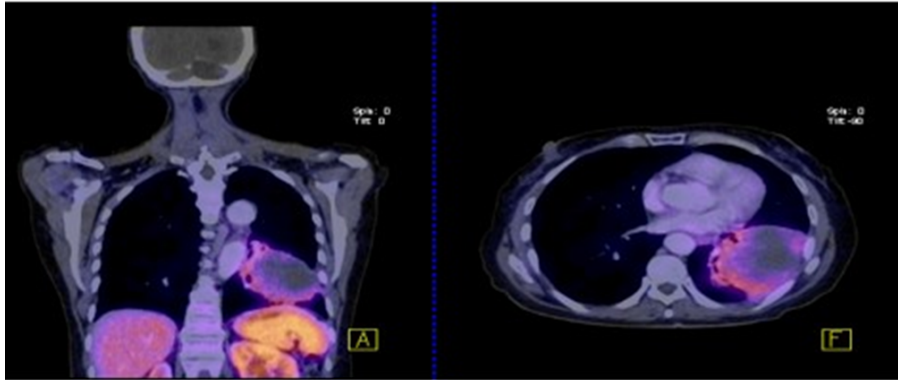
## Ejemplo: Cáncer de Pulmon (Paciente de 73 años con Cáncer de Pulmon Izquierdo)

Tomografía computada (TC) de tórax con contraste intravenoso: En las imágenes se observa una lesión ocupante de espacio, ubicada en el lóbulo superior del pulmón izquierdo, sus bordes son espiculados. Asimismo, se asocia con derrame pleural.

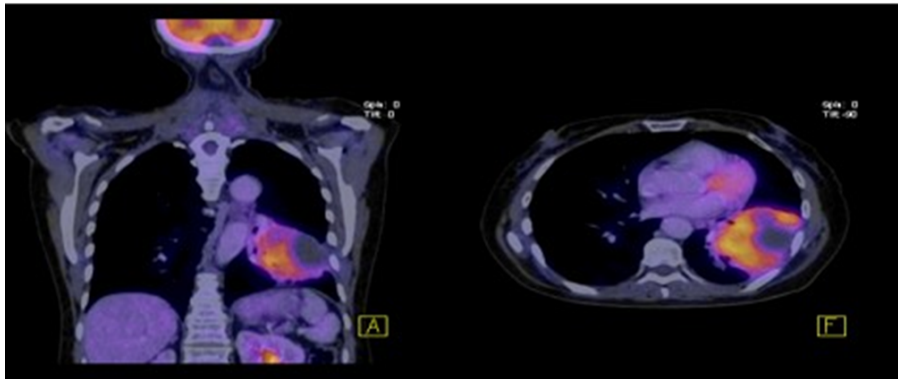


## PET/CT: Paciente de 73 años con Cáncer de Pulmon Izquierdo.

68 Ga RGD



18F-FDG



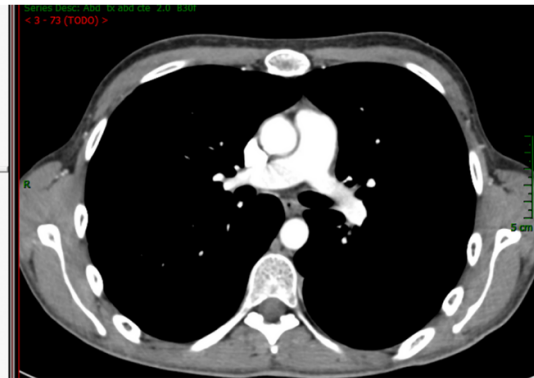
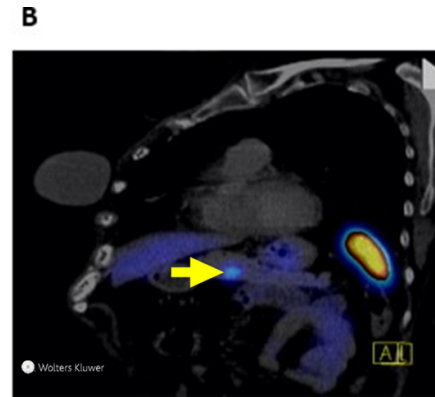
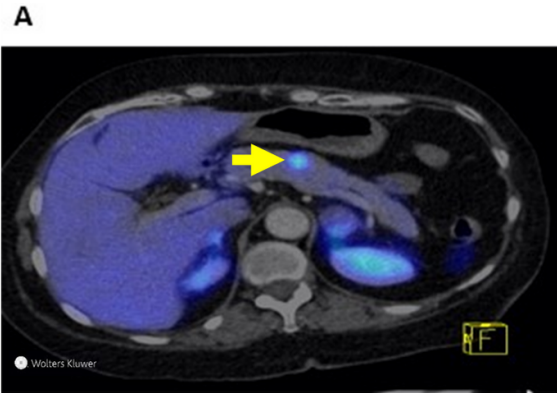
### TRATAMIENTO:

- **1: Cirugia:** Retirar la tumoración pulmonar.
- **2: Tratamiento ADYUVANTE** con Quimioterapia.

### OBJETIVO

- Incrementar
  - SLE (Supervivencia libre de enfermedad) y
  - SG (Sobrevida Global).

# Paciente de 50 años con Cáncer de Páncreas METASTÁSICO PULMONAR



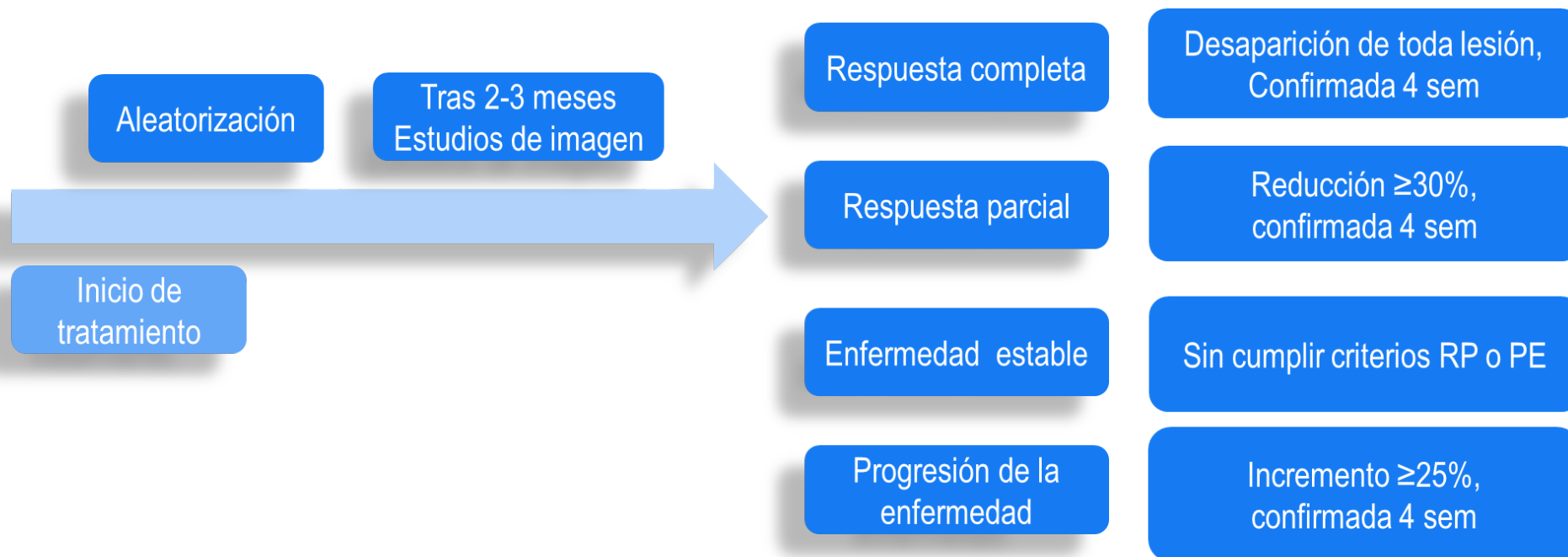
## TRATAMIENTO:

- **1: Tratamiento PALIATIVO** con Quimioterapia +/- Terapia Target.

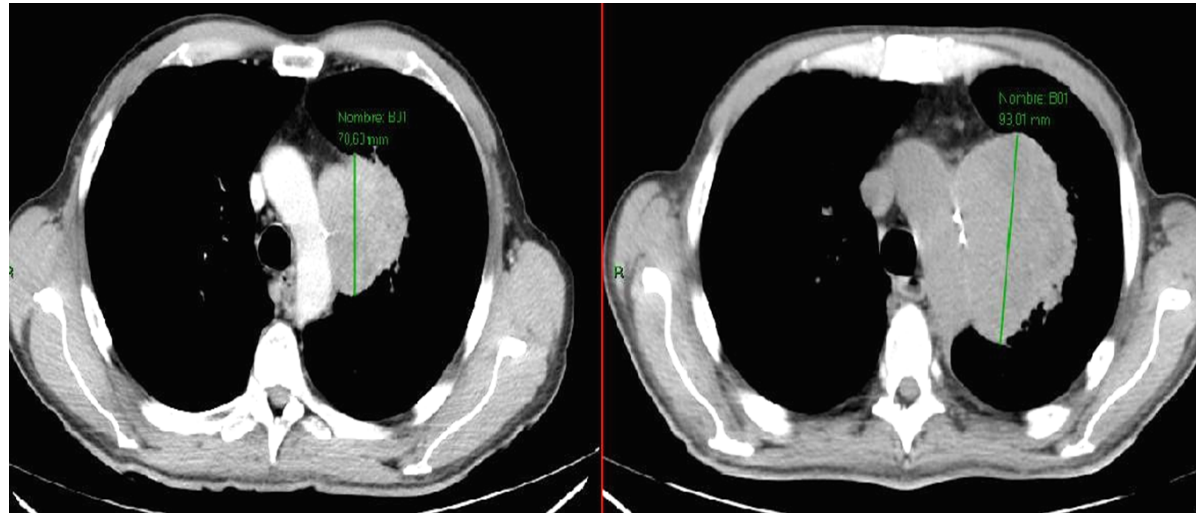
## OBJETIVO

- Incrementar
  - SLP (Supervivencia libre de Progresion) y
  - SG (Sobrevida Global).

## EVALUACION DE RESPUESTA EN ENFERMEDAD METASTASICA DESPUES DE EL TRATAMIENTO

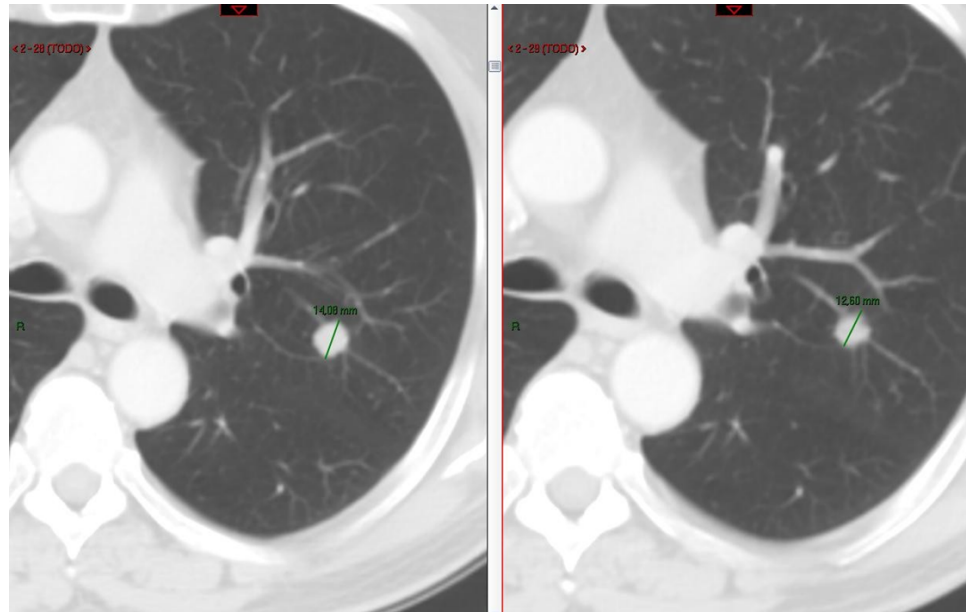


## Ejemplo: Cancer de Pulmon.



**Progresión de la enfermedad (PE):** aumento de tamaño de lesión diana mayor del 20% (% 34) en paciente con adenocarcinoma de pulmón.

## Ejemplo: Cancer de Pulmon Metastásico.



*Enfermedad estable (EE). Paciente con mts pulmonar, control a dos ciclos de tratamiento*

## FÁRMACOS ANTITUMORALES ? FÁRMACOS ANTITUMORALES ?

Quimioterapia	Alquilantes Antibióticos Antimetabolitos Inhibidores topoisomerasas Inhibidores huso mitótico Otros
Terapias Dirigidas	Antiangiogénicos Anti-EGFR Inhibidores de m-TOR Inhibidores de c-KIT Otros
Hormonoterapia	Esteroides Antiestrógenos Antiandrógenos Análogos LH-RH Antiaromatasa
Inmunoterapia	Interferón Interleucina 2 Vacunas

# GENERALIDADES DE QUIMIOTERAPIA

Durante la Segunda Guerra Mundial, los marineros que se expusieron accidentalmente a la mostaza nitrogenada después de la explosión de un barco desarrollaron hipoplasia linfoide y de médula ósea.

Este descubrimiento fortuito condujo al primer ensayo clínico realizado en 1942 con **mostaza nitrogenada** en pacientes con linfomas malignos en la Universidad de Yale.

**QUIMIOTERAPIA:** Fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, y su función es impedir la replicación de células cancerosas, **ejercen su efecto en la proliferación celular.**

# Datos importantes

- Los fármacos en la terapia sistémica:
    - 67% de pacientes recibirán algún tratamiento sistémico
    - Hasta 80% en enfermedad recurrente
    - ES EL TRATAMIENTO ANGULAR EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA
  - Representa el 50% de la inversión de laboratorios: Investigación en Oncología Médica
- 
- Cada dosis de QT elimina un número constante de células ( $10^9$  -  $10^8$ )
    - Se necesitan varios ciclos para erradicar el tumor
    - Una remisión completa no equivale a la curación
  - La QT es más efectiva cuanto menor sea el número de células
  - Existe un relación dosis-respuesta

# QUIMIOTERAPIA: COMBINACIÓN

## Objetivos:

- Destruir la mayor proporción de células
- Abarcar el mayor número de células resistentes
- Evitar o frenar el desarrollo de nuevas líneas resistentes

## Principios

- Combinar drogas activas
- Que tengan diferente mecanismo de acción
- A igual eficacia, se emplean las menos tóxicas
- Emplear dosis y esquemas óptimos
- Administrar a intervalos que permitan la recuperación medular

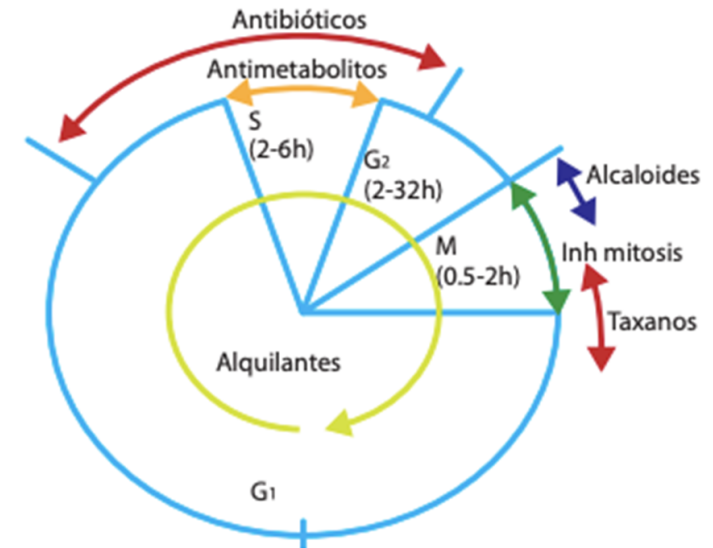
# CLASIFICACION DE QUIMIOTERÁPICOS POR MECANISMO DE ACCIÓN

Tabla 1. Fármacos antineoplásicos			
Grupo	Mecanismo de acción	Medicamentos	Indicaciones
Agentes alquilantes	Alteración en cadenas de ADN incorporando grupos alquilo Actúan en todas las fases del ciclo celular	Mostaza nitrogenada: ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, clorambucilo Nitrosoureas: carmustina, lomustina Alquilosulfonatos: busulfán Análogos triazénicos: dacarbazina, temozolomida	Leucemia Linfoma Enfermedad de Hodgkin Mama Melanoma Sarcomas
Derivados del platino	Enlaces covalentes y uniones intra- e intercatenarias en cadena de ADN No son ciclo específicos	Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino	Testículo Ovario Cabeza y cuello Pulmón Gástrico Esófago Colon
Antimetabolitos	Inhiben la acción de enzimas de la síntesis de purinas y pirimidinas	Análogos de ácido fólico: metotrexato, ralitrexed, pemetrexed Análogos de pirimidinas: capecitabina, gemcitabina, citarabina, azatidina, 5-fluorouracilo	Leucemias Mama Ovario Gastrointestinal
Alcaloides de la vinca y taxanos	Interaccionan con los microtúbulos y alteran la mitosis	Alcaloides de la vinca: vinblastina, vincristina, vinorelbina Derivados de podofilotoxinas: etopósido Taxanos: paclitaxel, docetaxel, nabpaclitaxel	Mama Pulmón Mielomas Leucemia Ovario Testículo
Antibióticos	Interfieren con las enzimas implicadas en la replicación del ADN No son ciclo específicos	Antraciclinas: doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarubicina, mitoxantrona Otros: bleomicina, mitomicina	Mama Próstata Leucemia Linfoma Canal anal
Inhibidores de topoisomerasa	Modifican la estructura terciaria de doble hélice de ADN sin afectar a la secuencia de nucleótidos	Derivados de campotecina: topotecan, irinotecan	Pulmón Ovario Cérvix Colon

Fármacos antineoplásicos por grupos de tratamiento.

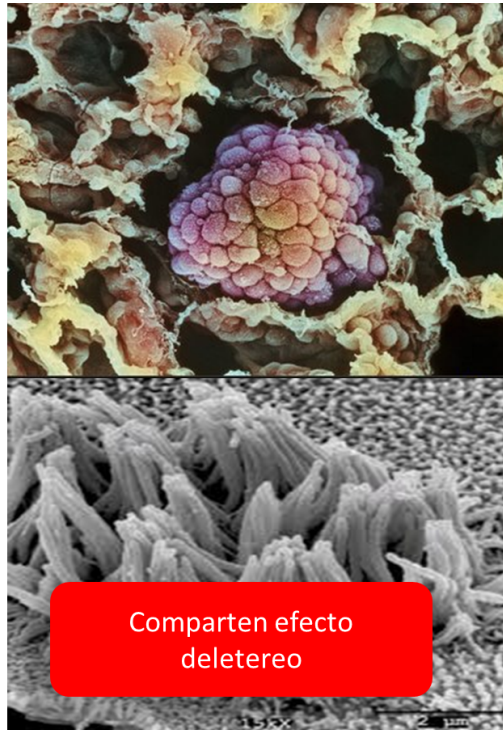
## SITIO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

- El ciclo celular es el regulador crítico del proceso de proliferación, crecimiento y división celular.
- Fármacos Ciclo específicos:
  - Son aquellos cuya actividad citotóxica acontece en células en división. A su vez se clasifican en:
    - Fase específicos (actúan sobre una o más fases del ciclo celular). Ejm: Antimetabolitos (Fase S).
    - No fase específicos (pueden actuar en cualquier fase), Ejm: Alquilantes.
- Fármacos ciclo NO específicos.
  - Pueden actuar en cualquier fase del ciclo celular, incluyendo la fase G<sub>0</sub>, es decir, pueden inducir muerte celular independientemente del estado proliferativo. Ejm: Antibióticos antitumorales.

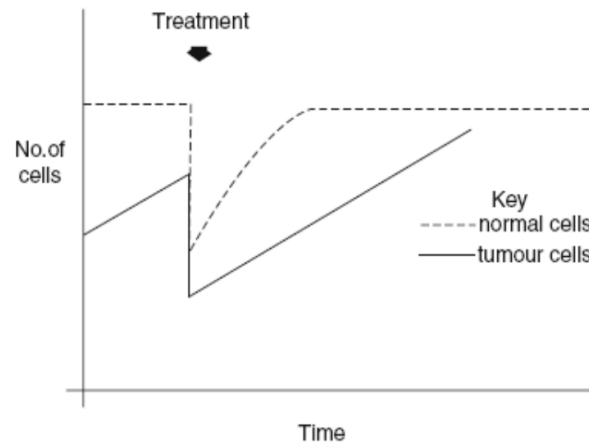


## SITIO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

- No son capaces de discriminar una células de replicación alta, es decir, afecta por igual células sanas y enfermas de cualquier órgano.



El efecto de la  
Quimioterapia  
Células normales  
Células cancerosas



# SITIO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

- No son capaces de discriminar una células de replicación alta, es decir, afecta por igual células sanas y enfermas de cualquier órgano.

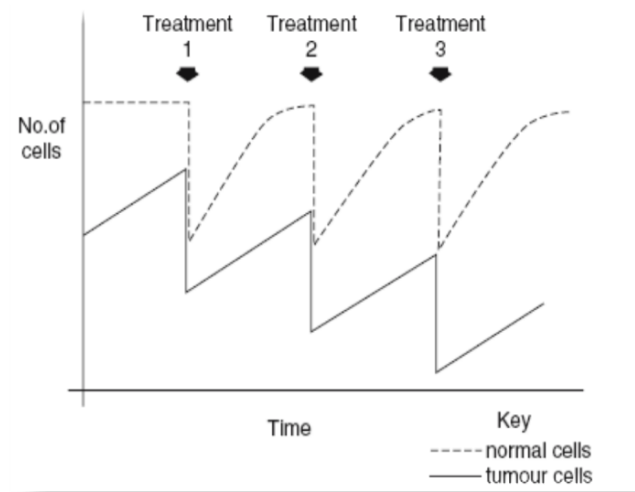
Células normales potencial recuperación

Recuperación cel normal

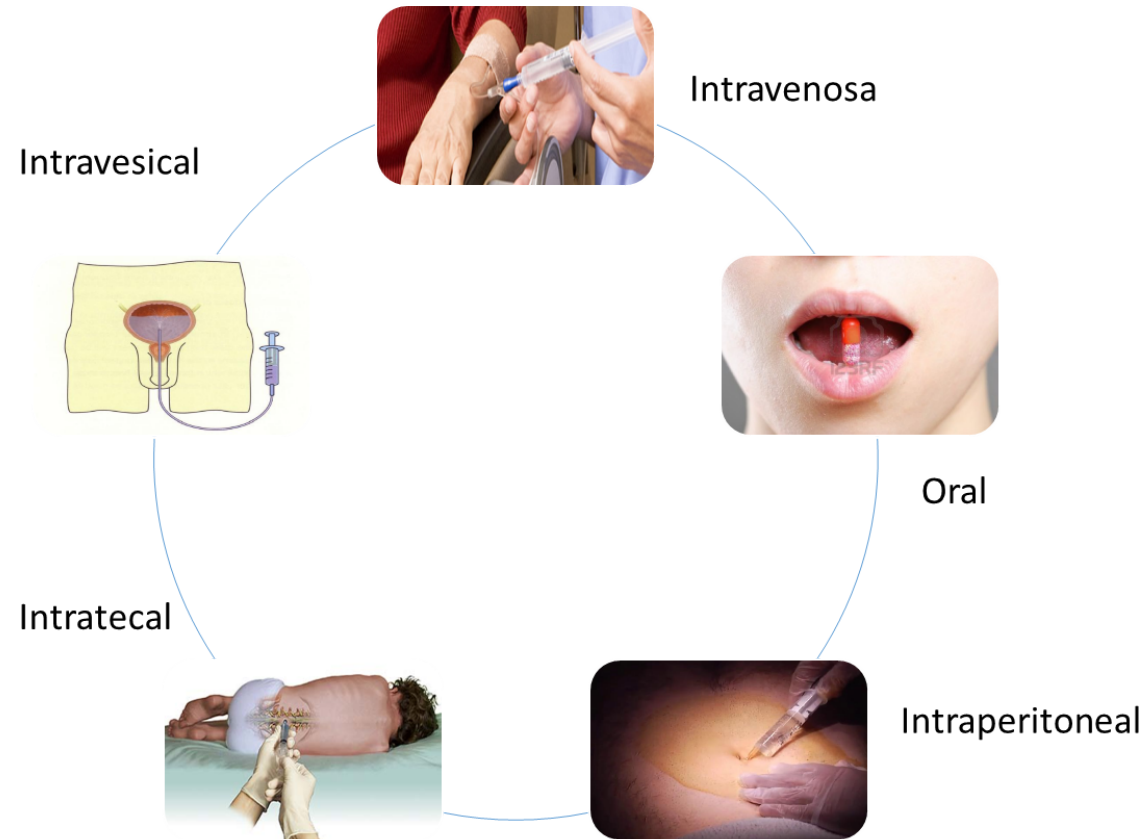
vs

Recuperación cel tumoral

Administración a intervalos regulares  
7-28 días



# Vías de Administración



## EFECTOS SECUNDARIOS (TOXICIDAD)

Tabla 2. Toxicidad por órganos

Órgano afectado	Ejemplos de toxicidades
Boca	Mucositis, xerostomía, gingivitis, candidiasis
Piel	Alopecia, estomatitis, eritema acral, hiperpigmentación de piel y uñas, dermatosis neutrofílica, extravasación, ulceración, vasculitis
Reacciones de hipersensibilidad	Urticaria, angioedema, exantema, broncoespasmo
Ocular	Maculopatía, queratitis, diplopía, visión borrosa, epifora, fotofobia, hemorragia retiniana, papiledema, edema conjuntival
Pulmón	Neumopatía intersticial, daño alveolar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, derrame pleural
Tubo digestivo	Constipación, tiflitis, perforación intestinal, diarrea, náusea y vómitos
Hígado	Elevación de transaminasas, elevación de bilirrubinas
Riñón-vejiga	Nefropatía por ácido úrico, síndrome de lisis tumoral, nefropatía tubular, proteinuria, alteraciones hidroelectrolíticas, SIHAD, vasculitis glomerular, hematuria, cistitis hemorrágica
Nervios periféricos	Neuropatía periférica (sensorial y/o motora), parestesias o disestesias, dolor quemante, disfagia, laringoespasmo, debilidad, atrofia muscular, neuropatía autonómica (hipotensión ortostática, diaforesis)
Vascular	Enfermedades venooclusivas, síndrome de Budd-Chiari, fenómeno Raynaud, trombosis microangiopática, enfermedad tromboembólica
Gonadal	Menor espermatogénesis, infertilidad, menopausia precoz

## REACCIONES DE EXTRAVASACION

**VESICANTES:** daunorrubicina,  
epirubicina, doxorubicina,  
mecloretamina. Alcaloides de vinca

**IRRITANTES:** ifosfamida, melfalan,  
topotecan, irinotecan, bleomicina,  
carboplatino.

**NO VESICANTES:** cisplatino,  
oxaliplatino, dacarbazida, docetaxel,  
paclitaxel, DLP, 5FU.



**Figure 28.2** The result of an untreated extravasation of doxorubicin into the dorsum of the hand.

## REACCIONES DE EXTRAVASACION



**Figure 28.4** Extravasation reaction along the veins of a forearm with impaired venous flow after vinorelbine infusion.



**Figure 28.3** Vesicant extravasation from an implanted port. Photo courtesy of Mario E Lacouture MD.

Vesicantes: úlceras, ampollas y necrosis, dolor, 1-3 semanas úlceras., necrosis.  
DMSO: DIMETILSULFOXIDO  
TIOSULFATO (MECLORETAMIDA) 2 ML POR CADA MG;

## MUCOSAS ORALES (MUCOSITIS)

- Se observa en el 50-100% de los pacientes tras una terapia mieloablativa.
- En el 50-70% de los pacientes tratados con QT-RT por cáncer de cabeza y cuello



**Figure 9.2** Virally-induced palatal ulceration. Oral mucositis induced by radiation or chemotherapy manifests itself on the movable oral mucosa, for example labial mucosa, buccal mucosa, ventral and lateral surfaces of the tongue, floor of the mouth and soft palate. It does not affect the more keratinized mucosa of the hard palate, gingiva or dorsal surface of the tongue.



**Figure 9.3** A focal lesion of oral mucositis involving the labial mucosa. Note that the outer aspect of the lip (the vermillion border) is spared.



**Figure 9.4** Confluent ulcerative oral mucositis of the right buccal mucosa and lateral tongue in a patient receiving radiation therapy for the treatment of a cancer of the head and neck.

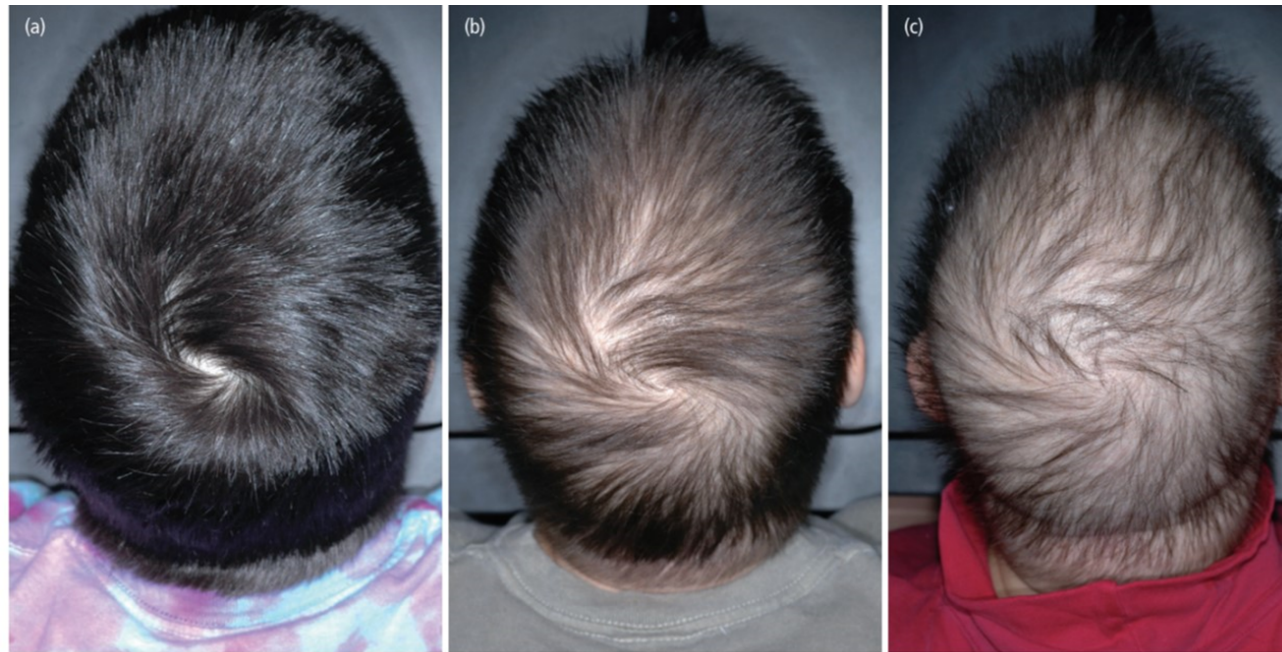
- La presentación clínica de la mucositis inducida por la quimioterapia es similar a la inducida por la radiación, pero el curso es diferente [6]. Las primeras manifestaciones clínicas de OM incluyen eritema, aparición de mucosa adelgazada y dolor. El dolor asociado con la OM temprana es similar al descrito para una quemadura alimentaria. En el caso de la mucositis inducida por la quimioterapia, los síntomas generalmente comienzan unos 4 días después de la infusión del fármaco, mientras que los síntomas de la mucositis inducida por la radiación comienzan entre las semanas 1 y 2 (dosis acumuladas de radiación de 10-20 Gy).
- La lesión más clínicamente significativa de la mucositis es la ulceración y siempre se limita a la mucosa móvil de los labios, las mejillas, la lengua ventral y lateral y el paladar blando (tabla 9.1).

# MUCOSITIS: TRATAMIENTO

- Higiene oral
  - Colutorios Bicarbonato +SSF
- Dieta
  - Turmix/Blanda
  - Evitar irritantes
- Medidas farmacológicas
  - Anestésicos tópicos
  - Analgésicos sistémicos
    - Morfina
    - Fentanilo TTS

# ALOPECIA

- Es uno de los efectos adversos más traumáticos
- Fármacos: Adriamicina, ciclofosfamida, taxanos, irinotecán, topotecán, etopósido
- Es reversible 1-2 meses tras suspender la QT



**Figure 10.8** Hair loss from carboplatin and paclitaxel chemotherapy quantified and categorized according to Olsen and Common Terminology Criteria Adverse Events Version 4 (CTCAE V4.0): (a) baseline; (b) 50% loss (Olsen CIA Grade 3, CTCAE Grade 2); (c) 75% loss (Olsen CIA Grade 4A, CTCAE Grade 2).

# UÑAS



**Figure 11.8** (a) Onycholysis (b) Oozing and subungual abscess (same patient).



**Figure 11.2** Hyperpigmentation (Courtesy P. Chang, Guatemala).



**Figure 11.3** Transverse leuconychia.



**Figure 11.4** Exsudative painful paronychia.



**Figure 11.5** Ingrown nail.



**Figure 11.6** Paronychia with tiny pyogenic granuloma.

- Entre los fármacos citotóxicos, los taxanos docetaxel (Taxotere®) y paclitaxel (Taxol®), que se usan ampliamente en diferentes tipos de cánceres, son los principales productos de modificación de las uñas. La incidencia de pacientes que desarrollan cambios en las uñas es de aproximadamente 80%.
- con docetaxel [3] y 20% con paclitaxel [4]. Se informó distrofia de las uñas en hasta el 88.5% de los pacientes que recibieron más de siete ciclos [3] de trastuzumab y docetaxel combinados [5]. Los taxanos son principalmente conocidos por inducir onicólisis (a veces aguda) [6], así como hemorragias subungueales que pueden causar dolor severo debido a la alta presión o a la aparición de abscesos en las áreas subungueales [7]. El desarrollo de una decoloración anaranjada típica de la lámina ungueal y paroniquia exudativa dolorosa es frecuente. Los granulomas piógenos también pueden ocurrir [8]. Curiosamente, la hiperqueratosis subungueal puede ser el resultado de una paroniquia exudativa previa [9]. Se ha sugerido un mecanismo neurogénico debido a cambios unilaterales en las uñas en el lado no afectado de un paciente con una mano denervada [10]. Los efectos de los agentes citotóxicos tradicionales son directamente proporcionales a la intensidad de la dosis del tratamiento.



**Figure 15.2** Capecitabine-induced acral erythema grade 1.



**Figure 15.4** Cytarabine-induced acral erythema grade 2.



**Figure 15.3** Hyperpigmentation to capecitabine grade 1.

**Table 19.3** Characteristics of hand-foot syndrome to taxanes, anthracyclines/antimetabolites, and multikinase inhibitors.

Drug class	Taxanes	Anthracyclines/antimetabolites	Multikinase inhibitors
Drug names	Docetaxel, paclitaxel	Doxorubicin, liposomal doxorubicin, capecitabine, 5-fluorouracil	Sorafenib, sunitinib, pazopanib
Schedule specific	No	Yes	No
Location in hands	Dorsal: 1st and 5th fingers	Ventral: diffuse palmar	Ventral: digit tips, over joints, thenar and hypothenar
Location in feet	Dorsal: Achilles tendon, malleoli	Ventral: diffuse soles	Ventral: heels, forefoot
Onycholysis	Yes	No	No



# REACCIONES SISTEMICAS GRAVES



- El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) se caracteriza por erosiones en al menos dos superficies de la mucosa junto con lesiones cutáneas "tipo diana" [5]. Una conjuntivitis purulenta y una estomatitis necrótica severa son los hallazgos más típicos de la mucosa (figura 30.1). Las lesiones cutáneas se asemejan a las lesiones diana del eritema multiforme, con necrosis oscura central y un borde circundante de eritema. La necrólisis epidérmica tóxica (TEN) se caracteriza por un eritema extenso y dolor de las superficies de la mucosa y la piel que conduce a una necrosis y exfoliación generalizadas (figura 30.2) [6].



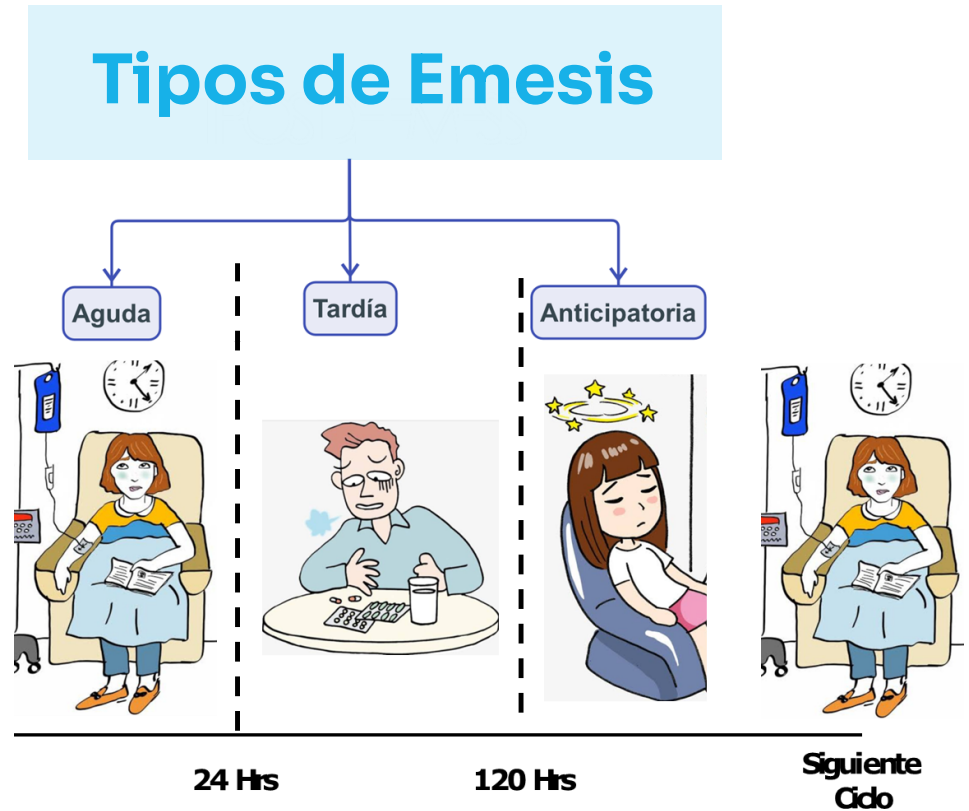
**Figure 30.1** Stevens-Johnson syndrome. Photo courtesy of Dr. Milan J. Anadkat.



**Figure 30.2** Toxic epidermal necrolysis. Photo courtesy of Dr. Milan J. Anadkat.

# Toxicidad Gastrointestinal

- **NAUSEA:** Sensación NO placentera que se experimenta cuando se tiene ganas de vomitar.
- **VÓMITO:** Arrojar violentamente lo contenido en el estómago.
- **Aguda:** ocurre en las 24 h tras la QT
- **Diferida:** aparece tras las primeras 24 h
- **Retardada:** aparece de forma tardía entre los días 3 y 6
- Cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida
- vómitos condicionados que aparecen antes de la administración de la QT. Son consecuencia de una mala protección en los ciclos previos



# CAPACIDAD EMETIZANTE DE LOS QUIMIOTÁPICOS

Capacidad	Prob. emesis	Fármaco
Alta	> 99%	Cisplatino, Dacarbacina
Moderada	30-90%	Carboplatino, Citarabina, Antraciclinas, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Procarbina, Estreptozotocina,
Baja	10-30%	Docetaxel, Etopósido, 5-Fluorouracilo, Irinotecán, Gemcitabina, Paclitaxel Mitomicina, Topotecán
Mínima	<10%	Bleomicina, Fludarabina, Vincristina Vinorelbina, Melfalán

# Toxicidad HEMATOLÓGICA

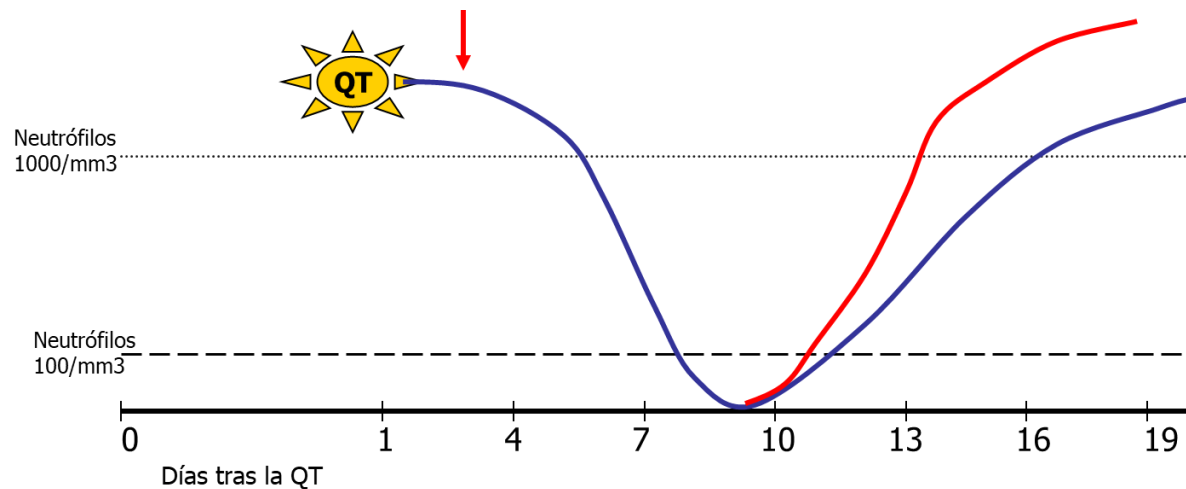
## NEUTROPENIA

### ■ Relación entre neutropenia e infección:

<u>Cifra neutrófilos</u>	<u>% Infección 3 sem</u>	<u>% Infección 6 sem</u>
■ Ne >1500	5%	
■ Ne 1000	10%	50%
■ Ne 500	19%	
■ Ne <100	28%	85%

# FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

- Acorta la duración de la neutropenia por lo que disminuye el tiempo de susceptibilidad a las infecciones
- No modifican la 1ª parte de la recuperación hematopoyética pero aceleran la recuperación



- Iniciar 1-2 días tras finalizar la QT
- Efectos secundarios:
  - Dolor óseo en vértebras, esternón y pelvis
  - Febrícula, mialgia, cefalea, escalofríos

# Conclusiones

- La Quimioterapia dejó de ser la “ última opción de tratamiento”, hasta convertirse en una modalidad curativa en algunas neoplasias
- Al someter al paciente a los beneficios del tratamiento oncológico, se somete también a sus eventos adversos.
- Actualmente la QT forma parte de un sin número de terapias multimodal; en las cuales el involucro de citotóxicos puede ir desde la radio sensibilización, hasta esquemas con múltiples fármacos cuya finalidad puede ser curativa, preventiva ó finalmente paliativa.



Quito  
Av.12 de Octubre 1073 y Roca  
Edificio de la Facultad de Comunicación,  
Lingüística y Literatura. Primer Piso. Oficina 106.



Teléfono:  
(593-2) 299 1592 / (593)09 8 851 2839



Correo:  
[soportevirtual@puce.edu.ec](mailto:soportevirtual@puce.edu.ec)