

Los esquemas de quimioterapia de uso común en oncología de adultos

Uno de los aspectos que más preocupan al estudiante de medicina cuando inicia su exploración de la oncología es la aparente multiplicidad de esquemas y formas de administración de los tratamientos sistémicos en oncología. Ello se explica porque no todos los agentes antineoplásicos funcionan en todos los tipos de tumores. De hecho, aún cuando se supone que funcionan para una histología específica, no siempre se evidencia la respuesta esperada en los pacientes, especialmente aquellos con enfermedad avanzada refractaria a varias líneas de tratamiento. Por ejemplo, una paciente con cáncer de mama que recibe tratamiento con paclitaxel como primer citostático para el manejo de su enfermedad metastásica (primera línea), y que al progresar su enfermedad se le inicia tratamiento con doxorubicina se dice que pasó a una segunda línea. En el argot oncológico se habla de estas líneas como si fueran claramente definidas. Sin embargo, ello no lo es tanto en muchos casos. Esa misma señora del ejemplo llegó a su primera línea con paclitaxel luego de que progresó a fulvestrant (un medicamento hormonal) y a exemestano más everolimus (un inhibidor de aromatasa más un inhibidor de la mTOR). Entonces, ese paclitaxel es tercera línea? Algunos lo contarían así, otros sólo cuentan las líneas citotóxicas... En fin, es una cosa llena de confusión. Esto ocurre con las enfermedades, como cáncer de mama y próstata, que tienen manejo hormonal y citotóxico en su armamentario. No vamos a dejarnos confundir, y sugiero que hablemos de líneas de quimioterapia de hormonoterapia cada una por separado. La paciente en cuestión, diríamos recibió dos líneas hormonales antes de iniciar con la primera línea de quimioterapia. Eso puede ayudarnos a que la conversación sea inteligible entre nosotros.

Otro aspecto que genera confusión es el uso de acrónimos, siglas, y otras estrategias que nos permiten la comunicación entre iniciados. Es más demorado decir doxorubicina 60 mg/m² cada dos semanas más ciclofosfamida 600 mg/m² cada dos semanas, que decir AC en dosis densas, o ddAC... Pero ello significa que quien lo está escuchando (o leyendo) a uno sabe que AC es doxorubicina 60 mg/m² más ciclofosfamida 600 mg/m² cada tres semanas. Así que el dosis densas, es con ciclo acortado con respecto a 3 semanas. Pero el tema tiene otras implicaciones que no son aparentes por el nombre sólo. cuando uno habla de ddAC a otro experto, el hace una representación mental de las dosis apropiadas de los citotóxicos, cada 2 semanas, y además representa mentalmente que para poder practicar este tipo de tratamiento requiere de factor estimulante de colonias granulocíticas. Ello no está escrito en ddAC, pero está implícito, y ello es fuente de confusión.

Otro aspecto es que un mismo nombre puede significar varias cosas distintas: carbo-taxol es un esquema muy común que combina carboplatino más paclitaxel (el nombre genérico del Taxol). Pero, paradójicamente, si lo administras en esa secuencia se cometería un error. La secuencia debe ser primero el paclitaxel (Taxol), luego el carboplatino. Además, algunos carbo-taxol tienen carboplatino a una dosis relativamente alta de AUC 6, otros lo tienen con dosis menor de 5, algunas veces se administra paclitaxel a 200 mg/m², otras veces a 175 mg/m², otras veces cada semana con dosis que también varían (80 mg/m², 60 mg/m²). En fin, un mismo nombre puede significar varios esquemas distintos.

Deberíamos pues dar por terminado este documento, pues está visto que todo es un lago de confusión. Pero no, vamos a tratar de resumir en unos pocos párrafos cosas grandes que sirven al neófito para navegar con éxito en esta marejada.

Arranquemos con cáncer de mama. En general la quimioterapia de cáncer de mama se administra con antraciclina o taxanos (o ambos). Los esquemas más comunes con AC (doxorubicina más ciclofosfamida), llamada la roja por los pacientes. El taxano que más usa es paclitaxel semanal. Existen variaciones de antraciclina como EC, donde la epirrubicina - más elegante - reemplaza a la doxorubicina. FAC en la que se le adiciona fluoruracilo a unas dosis menores de AC. Otras veces el taxano no es paclitaxel, sino docetaxel. Ocasionalmente, se adiciona trastuzumab o carboplatino a la terapia con el taxano, cuando la situación así lo indica. Estas líneas iniciales son más o menos lo mismo para enfermedad temprana (neoadyuvancia o adyuvancia), o en enfermedad metastásica. Un esquema que se usa ocasionalmente es el TC que es docetaxel (la T viene de Taxotere, el nombre comercial

original del docetaxel). Algunas veces vemos todavía pacientes tratadas con CMF, un esquema viejo que es la combinación de ciclofosfamida más metotrexate más fluoruracilo.

En cáncer de colon, se recomienda quimioterapia con fluoropirimidinas que pueden ser administradas solas o en combinación con oxaliplatino, irinotecán, bevacizumab, cetuximab o panitumumab. Las fluoropirimidinas pueden adapatar la combinación de folinato de calcio más fluoruracilo, o capecitabina (una fluoropirimidina oral). Cuando el folinato más fluoruracilo se administra cada día por 5 días, cada mes, se denomina esquema de Mayo en honor a la clínica Mayo. Cuando se administran cada semana, se llaman esquema de Roswell-Park por otro hospital gringo (o Quásar, por un estudio británico). Lo grave es que si tu le dices a dos oncólogos que se le dio un Mayo, los dos se imaginan cosas que se parecen pero no son necesariamente la misma cosa... y fácilmente el paciente recibió una tercera que en nada se parecía. Sin embargo, el perfil de toxicidad del Mayo es lo suficientemente distinto del Roswell-Park como para que sea útil a la hora de lidiar con efectos secundarios que se derivan de los mismos. Cuando la combinación de folinato más fluoruracilo tiene un componente infusional de dos días se denomina DeGramont, en honor del francés que lo describió. Este esquema fue muy famoso en Europa, pero no les gustaba a los norteamericanos, hasta que se estableció que era más eficaz y menos tóxico que el Mayo y el Roswell-Park. A partir de ese momento, el DeGramont se convirtió en la plataforma más importante para el desarrollo de esquemas de tratamiento para cáncer de colon y recto. La primera adición al DeGramont fue la del Oxaliplatino, y esa combinación se le dio el nombre de FOLFOX. Existen tantos FOLFOX como oncólogos hay en el mundo. El primero que se santificó fue el FOLFOX4, pero es incómodo y tóxico. Se fueron refinando y simplificando la forma de administración del FOLFOX, y hoy se usa algo parecido al FOLFOX6 en muchas partes. Con el tiempo, la gente eliminó el número de FOLFOX6, convirtiéndolo en FOLFOX. La siguiente droga que se combinó con el DeGramont fue el Irinotecán. Me imagino que ya adivinaron qué se les ocurrió a los representantes de la inexistente Real Academia de la Lengua Oncológica para esta combinación. Efectivamente, la llamaron FOLFIRI. Luego se les ocurrió unir el DeGramont con el oxaliplatino y el irinotecán a lo que se llamó FOLFIRINOX o FOLFOXIRI, que son más o menos lo mismo. Qué tal la combinación de Oxaliplatino con capecitabina? Este esquema recibe el nombre de CAPOX, CAPEOX, o XELOX (por Xeloda, el nombre de marca de la primera capecitabina). Cuando se inició el uso del antiangiogénico bevacizumab se le agregó el sufijo Bev a los esquemas. FOLFOX más bevacizumab se convirtió en FOLFOX-Bev. Cuando apareció el anti EGFR cetuximab se le llamó algo similar con cet... Noten que algunos que uno se imaginan que existen, no existen. Me refiero al XELIRI, que sería la combinación de capecitabina más irinotecán. En realidad, existió pero la diarrea que contribuía cada uno de los agentes fue demasiado para los pacientes, así que se erradicó del armamentario oncológico. La combinación de biológicos con ha contado con el mismo éxito en cáncer de colon y recto que la de citotóxicos. Así es que cuando uno quiere recordar algo maluco en la historia de la oncología colo-rectal menciona el CAIRO2 (el nombre del estudio holandés) en el que a quimioterapia citotóxica le agregaron bevacizumab y cetuximab incrementando la mortalidad. Así que mucho cuidado si algún oncólogo le dice crípticamente que su recomendación es un CAIRO2.

Resulta que esos esquemas que vimos en colon y recto, también se aplican a otros cánceres gastrointestinales. Y es así que el XELOX, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFIRINOX, Mayo, etc. Son esquemas que se usan en cáncer gástrico, cáncer de páncreas, cáncer de la unión gastroesofágica, cáncer de primario desconocido que sugiere un origen colónico, algunos tumores "ovarianos" que más parecen de colon por la expresión de antígenos de membrana en las células. Hay un esquema con nombre propio que ha sido muy importante en oncología que es el NIGRO en conmemoración al Dr. Nigro que lo reportó. Este esquema usa mitomicina y fluoruracilo infusional junto con la radioterapia para el tratamiento de cáncer de ano, evitando la colostomía de incontables pacientes.

En los cánceres de pulmón, imperan los platinos. La combinación de cisplatino con etopósido, con vinorelbina, con pemetrexed, con gemcitabina son estándar de tratamiento en la oncología torácica. Así mismo la combinación de carboplatino más paclitaxel (carbo-taxol) es frecuentemente utilizada. A la combinación cisplatino más etopósido la llamamos EP. Las otras reciben el nombre de cis-pem, gem-cis, carbo-taxol, etc. Cuando se combina este último con bevacizumab se denomina PCB (por paclitaxel más carboplatino más bevacizumab). EP es el tratamiento de elección del cáncer de células pequeñas del

pulmón (SCLC), y la quimior-radioterapia que se usa en cáncer del pulmón de células no pequeñas estadio III se realiza también con EP. La importancia de los platinos no sólo se circunscribe al cáncer del pulmón: los platinos son esenciales para el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago, cáncer del cuello uterino, cáncer de vías biliares, y cáncer de testículo (y otros tumores germinales). En general, podemos cuando hay histología escamocelular, se el cisplatino (o carboplatino) está por ahí en la mayoría de las oportunidades. También podemos decir que cuando una enfermedad se trata con quimioterapia más radioterapia concomitante, la base de ese tratamiento es casi siempre cisplatino. Ello lo observamos con cáncer de pulmón, como ya vimos, en cáncer de cérvix uterino, en cáncer de cabeza y cuello, cáncer de esófago. En muchas de estas enfermedades el cisplatino se combina con fluoruracilo en infusión de varios días. En otras oportunidades, se combina el platino con paclitaxel. La combinación de carboplatino con paclitaxel es particularmente bien tolerada, y es por eso que el platino acompañante del paclitaxel tiende a ser el carboplatino. Un esquema muy famoso es el BEP que es la combinación de EP más bleomicina. Este esquema fue muy importante para la oncología porque fue el primer esquema que curó en forma sistemática la mayoría de los pacientes con un tumor sólido metastásico. Me refiero al cáncer de testículo metastásico. Un esquema con nombre propio basado en platino es el Al-Sarraf que tiene una fase de quimio-radioterapia con cisplatino, seguido por varios ciclos de quimioterapia con cisplatino más fluoruracilo. Este esquema ha sido particularmente eficaz para la curación de pacientes con carcinoma nasofaríngeo, cambiando su pronóstico de fatal a ser el cáncer de cabeza y cuello más curable.

En ovario se usa mucho el carbo-taxol, que también puede ser dosis densas cuando el paclitaxel se administra en forma semanal. Otras combinaciones son carboplatino más gemcitabina, con o sin bevacizumab, doxorubicina liposomal, etc.

En cáncer de páncreas y de vía biliar se recomienda quimioterapia basada en gemcitabina. La gemcitabina más cisplatino es el tratamiento de elección para carcinoma de vía biliar. Muchos usa oxaliplatino más gemcitabina en páncreas con el esquema llamado Gem-Ox. Otras combinaciones con gemcitabina en cáncer de páncreas incluyen gemcitabina más erlotinib, gemcitabina más nab-paclitaxel. El FOLFIRINOX que vimos en apartes anteriores también se puede usar en páncreas (lo mismo que FOLFOX, FOLFIRI, paclitaxel, etc).

Para la vía urinaria se recomienda quimioterapia basada en platino más gemcitabina (vejiga), o docetaxel (próstata). Otros taxanos pueden ser eficaces en estos tipos de tumores.

En el sistema nervioso central se utiliza el esquema de Stupp, por el investigador europeo que demostró su eficacia en glioblastoma. Consiste en dos fases, una con dosis bajas de temozolomida (un alquilante oral) junto con radioterapia, seguido por dosis altas del citostático por 5 días cada mes.

Hay tumores que no se tratan con citostáticos de entrada. El ejemplo clásico es el carcinoma de células renales que se trata con inhibidores de tirosina kinasa antiangiogénicos como el sunitinib, pazopanib, etc. Otro ejemplo es el tumor estromal gastrointestinal que se trata con imatinib, sunitinib o regorafenib. Los tumores neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados se tratan con octreótido o lanreótido (análogos de somatostatina), y luego pueden requerir de tratamiento con sunitinib o everolimus.

La terapia dirigida se convierte en una herramienta importante en cáncer de mama Her2+ con trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansina, lapatinib etc; NSCLC con mutación del EGFR con erlotinib, gefitinib, afatinib, etc; NSCLC con mutación del ALK con crizotinib; Melanoma con mutación del BRAF que se trata con vemurafenib, dabrafenib, trametinib.

Los melanomas, cáncer de pulmón, cáncer renal, tumores que se originan de fallas en la inestabilidad microsatelital, tumores del epitelio urinario, entre otros, se pueden tratar con estrategias inmunológicas como anti CTLA4 como el ipilimumab (melanoma), y anti-PD1 como nivolumab o pembrolizumab (melanoma y los otros mencionados).

Otro esquema frecuentemente utilizado es ECX, por epirrubicina más cisplatino más capecitabina (recuerden que la X de capecitabina es por Xeloda...) que se usan en cáncer gástrico. Tiene variaciones como EOX en donde la C se cambia por O indicando que se usó oxaliplatino en vez de cisplatino; o ECF en donde la F indica que se usó fluoruracilo y no la capecitabina o EOF, que ustedes pueden inferir. También en cáncer de estómago se puede usar el DCF o TCF donde se combina docetaxel (también conocido como Taxotere, de allí que se indique como D o T, respectivamente) más cisplatino más fluoruracilo. Un esquema similar se usó por un tiempo en cáncer de cabeza y cuello antes de la radioterapia (neoadyuvante).

Como ven, hay mucha variedad, y nadie se aburre demasiado. Podemos resumir la cosa así: para mama las antraciclinas y los taxanos son reyes. Para pulmón, carcinomas escamosos de cabeza y cuello y genitales y algunos tumores gastrointestinales los platinos son esenciales. Para el tracto gastrointestinal las fluoropirimidinas como el fluoruracilo (con folinato) y la capecitabina, el oxaliplatino y el irinotecán son herramientas importantes. Tanto los platinos como las fluoropirimidinas y taxanos (y, en menor medida, las antraciclinas) son activos en los cánceres digestivos superiores. Para el cáncer ginecológico los platinos y los taxanos son esenciales. La gemcitabina es muy importante en cáncer de páncreas, vía biliar y del epitelio transicional urinario. La temozolomida reina en el sistema nervioso central. Finalmente, para cáncer metastásico de primario desconocido en los que nada orienta a un origen se recomienda iniciar con un esquema de amplio espectro, que casi siempre incluye un platino más un taxano. Eso puede funcionar razonablemente bien para todo lo que no es colon y recto.

Por Mauricio Lema Medina
Versión 1 - 2016/02/21