

TERAPIA METRONÓMICA: UNA OPCIÓN PARA EL CONTROL DEL CÁNCER EN PACIENTES EN TRATAMIENTO DE INTENCIÓN NO CURATIVA

Wendy C. Gómez García ¹

¹Hematologa-Oncóloga Peditra, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral, Santo Domingo, República Dominicana.

INTRODUCCIÓN

En la lucha contra el cáncer se ha identificado como elemento clave combatir terapéuticamente el mecanismo de angiogénesis, proceso que repercute directamente en el crecimiento tumoral. La terapia metronómica (TM) tiene como objetivo la administración de fármacos quimioterapéuticos a dosis frecuentes y bajas, con el fin de prevenir la angiogénesis del tumor. Varios estudios clínicos han demostrado que esta nueva iniciativa representa una alternativa para terapia primaria, terapia de mantenimiento o incluso para el control local de la enfermedad recidivante o progresiva como tratamiento no curativo. Diversas fuentes reportan que eficacia de este tratamiento, no sólo podría depender de la actividad antiangiogénica, sino también de otros mecanismos como la restauración de la respuesta inmune contra el cáncer y la inducción de la latencia del tumor.

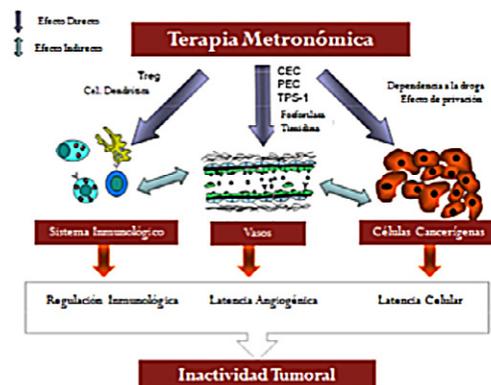
ANTECEDENTES

En 1971 el Dr. Judah Folkman introdujo el concepto de la focalización de la terapia tumoral como un tratamiento anticanceroso.¹ Desde el año 2000 se ha creado un nuevo concepto en el tratamiento del cáncer, el cual fue desarrollado por primera vez por el Dr. Isaiah Fidler cuando planteó: "el cáncer es una enfermedad crónica y debería ser tratada como otras enfermedades crónicas".² Concomitantemente el Dr. Douglas Hanahan denominaba este tipo de manejo como "terapia metronómica".³ Dicho nombre proviene de la palabra metronomo, aparato mecánico que indica el tiempo exacto de una composición musical y hace referencia a la terapia que consiste en una administración crónica, igualmente espaciada, de dosis bajas de diferentes fármacos quimioterapéuticos. Subsecuentemente los estudios de los equipos de Robert Kerbel en Canadá y J. Folkman en EE.UU. demostraron, en modelos animales, la eficacia de varios fármacos quimioterapéuticos convencionales como bloqueadores de la angiogénesis para erradicar células endoteliales activas y en división. Ellos reportaron como dichos efectos pueden contribuir a la eficacia antitumoral de la quimioterapia in vivo y pueden retrasar o impedir

la adquisición de resistencia a fármacos por las células cancerosas.^{4,5}

TERAPIA METRONÓMICA

La TM consiste en la administración crónica de quimioterapia a dosis bajas y mínimamente tóxicas, administradas en un esquema frecuente con intervalos cortos de interrupción; es un abordaje novedoso que puede ofrecerse en casos de cáncer avanzado. Se atribuye su efecto a mecanismos antiangiogénicos. Durante el proceso de la angiogénesis, las nuevas células endoteliales son en extremo frágiles, puesto que se separan de los vasos sanguíneos existentes, se multiplican, emigran hacia el tumor en respuesta a las señales químicas secretadas por células tumorales y finalmen-



Capítulo de Oncología: Quimioterapia Metronómica. André Nicholas, 2013

Gráfica 1

te forman estructuras tubulares que dan origen a nuevos vasos sanguíneos.⁶(gráfica1)

Las células endoteliales del revestimiento interior de los vasos ya existentes, que se multiplican sólo rara vez, son estabilizadas por factores de crecimiento que les proporcionan las células vecinas y casi nunca son destruidas por las dosis de medicamentos clínicamente usadas en la quimioterapia convencional.

Mecanismos de acción de la TM

- 1.- Mecanismos Anti-Angiogénicos:
 - Inhibición del factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF)
- 2.- Mecanismos Inmunológicos:
 - Disminución de la actividad de CD4 y CD25 (Células T reg.)
 - Aumento de la maduración de las células dendríticas
- 3.- Inducción a un estado tumoral latente
 - Lo cual conlleva a una Enfermedad Estable Persistente

Gráfica 2

Las células endoteliales que participan en la angiogénesis son mucho más sensibles a los medicamentos, que la mayoría de las células cancerosas. De este modo, cuando se administra una dosis baja de quimioterapia en un esquema metronómico, la muerte continua de las células endoteliales, que intentan formar nuevos vasos sanguíneos, interrumpe o retrasa el proceso angiogénico. Una de las ventajas de la TM es la posibilidad de evitar, o al menos retrasar, la aparición de la resistencia a los fármacos adquirida que, en parte, se produce debido la inestabilidad genética masiva y diversa presente en las células del cáncer.⁸ (gráfica2)

Este concepto incluye la posibilidad de tratamiento de tumores que ya no responden a la quimioterapia tradicional, es decir, de aquellos tumores que se han vuelto resistentes al tratamiento. Lo original del enfoque consiste, junto con un nuevo esquema y nuevas dosis de administración de las drogas, en que ya no se apunta a las células tumorales en forma directa, sino que ahora el blanco es la célula endotelial de los vasos que irrigan el tumor, que es genéticamente estable y que muy difícilmente desarrollará resistencia al tratamiento. Por las características descritas de esta terapia se plantea su aplicación en el tratamiento de pacientes con cáncer avanzado con el propósito de mantener la enfermedad neoplásica estable y ofrecer mejor calidad de vida al paciente incurable, junto con los cuidados de soporte paliativo. (Tabla 1)

Es importante agregar que no solo los fármacos quimioterapéuticos tienen efectos antiangiogénicos. Se ha reportado que algunos inhibidores del COX-2 pueden ser utilizados en la TM. Estudios moleculares han demostrado que la sobre-expresión de la ciclo-oxigenasa 2 tiene una gran participación en varios procesos relacionados con el cáncer, como la carcinogénesis, la inflamación, la respuesta de la supresión inmune, la inhibición de la apoptosis, la angiogénesis y la capacidad de invasión y metástasis tumoral. Por lo tanto la administración agregada a un esquema de bajas dosis de quimioterapia de un inhibidor de la ciclo-oxigenasa, por ejemplo ibuprofeno o celecoxib, potencia el efecto de la quimioterapia metronómica.^{9,10} Otros fármacos como los beta-bloqueadores, el nifurtimox, la metformina, las estatinas, el ácido valproico y el itraconazole, han evidenciado tener mecanismos de acción con efecto potencial sobre las células cancerígenas. Por supuesto esto se debe seguir investigando.⁷

Tabla 1

¿Porque dar Terapia Metronómica ?

- Nos sirve para mantener la **enfermedad oncológica estable y ofrecer una mejor calidad de vida** a los pacientes no curables dentro del soporte paliativo.
- **Reduce el dolor y el discomfort** generado por la enfermedad no controlada.
- Permite **mayor habilidad** para realizar actividades físicas y sociales normales como ir a la escuela, caminar, jugar, etc.
- Confiere un **sentimiento de tranquilidad a los padres** por el hecho de ver a sus hijos tomando medicamentos de control de enfermedad y recibiendo un trato especial para su condición no curativa, con control sistematizado de síntomas y efectos secundarios.

TERAPIA METRONÓMICA EN LOS PAÍSES EN VÍA DE DESARROLLO

Lamentablemente debemos reconocer que muchos de los niños que habitan en los países de bajos y medianos ingresos tienen un acceso restringido a los recursos de salud. En oncología esto se intensifica debido al costo de la quimioterapia y/o la radioterapia, los métodos diagnósticos, la falta o ausencia de personal capacitado, la no disponibilidad del trasplante de médula ósea, etc. Aparte se deben tomar en cuenta los factores socio-culturales que inducen el diagnóstico tardío, el poco apego al tratamiento y las altas probabilidades de abandono. Por todo esto, infortunadamente hay más casos de cánceres no curables. Esto, paradójicamente, da un mayor campo de acción a la TM como con tratamiento no curativo dentro de un programa de cuidados paliativos.

CONCLUSIÓN

Se deben seguir realizando estudios más profundos para poder continuar conociendo todos los mecanismos y efectos de la TM. Los datos de los que disponemos en la actualidad nos permiten entender que la TM produce efectos antiangiogénicos en las células cancerígenas, lo cual se traduce en control de la enfermedad oncológica. En pacientes dentro de una terapia de intención no curativa, la TM podría ser una valiosa opción a tener en cuenta dado a su fácil acceso, bajo costo y buenos efectos evidenciados en distintas investigaciones. Esto repercutiría beneficiosamente en los pacientes y sus familias permitiéndoles un mejor control de síntomas y por consiguiente una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Folkman, J. Tumor angiogenesis: therapeutic Implications. *N Engl J of Med* 1971; 285:1182-1161.
2. Fidler IJ, Ellis LM. Chemotherapeutic drugs—more really is not better. *Nature Medicine* 2000; 6:500-502.
3. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *Journal of Clinical Investigation* 2000; 105:1045-1047.
4. Kerbel R, Klement G, Baruchel S, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *Journal of Clinical Investigation*. 2000; 105: 1047-1055.
5. Browder T, Butterfield CE, Kräling BM et al. Experimental Therapeutics: Antiangiogenic Scheduling of Chemotherapy Improves Efficacy against Experimental Drug-resistant Cancer. *Cancer Research*, 2000; 60:1878-1886.
6. Fu L. Protocolo de Terapia Metronómica. Grupo AHOPCA (Asociación de Hemato-Oncólogos Pediátricos de Centro América)
7. André Nicholas Capítulo de Oncopedia: Quimioterapia Metronómica. 2013 Disponible en: https://www.cure4kids.org/ums/home/index.php?location=%2Fums%2Foncopedia%2Fcase_detail%2Fchapter%2F%3Fid%3D58. Consultado 11 de febrero de 2013
8. Stoler DL, Chen N, Basik M, et al. The onset and extent of genomic instability in sporadic colorectal tumor progression. *Proceedings of the National Academy of science* 1999; 96: 15121-15126.
9. Grösch S, Maier TJ, Schiffmann S, Geisslinger G. Cyclooxygenase-2 (COX-2)-independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98:736-47.
10. Schönthal AH. Direct non-cyclooxygenase-2 targets of celecoxib and their potential relevance for cancer therapy. *British Journal of Cancer* 2007; 97:1465-1468.