Universidad Rey Juan Carlos

TESIS DOCTORAL

Impacto de la duración del tratamiento oncológico en los resultados a largo plazo

Mª del Mar Polanco Paz

Hospital Universitario Fundación Alcorcón

Directores:

Dr. Carlos Jara Sánchez

Dra. Patricia Sanmartín Fenollera

Facultad Ciencias de la Salud

Alcorcón 2017

Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología, Microbiología Médica y Enfermería y Estomatología

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

D. **CARLOS JARA SÁNCHEZ,** PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA, PSICOLOGÍA, MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA E INMUNOLOGÍA, MICROBIOLOGÍA MÉDICA Y ENFERMERÍA Y ESTOMATOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta Dña. **Mª DEL MAR POLANCO PAZ** sobre el tema **"IMPACTO DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO EN LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO"** ha sido realizada bajo su dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del **Título de Doctora**, siempre que así lo considere el Tribunal designado.

Y para que conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Alcorcón a veinticinco de Abril de 2017.

Prof. Dr. **Carlos Jara Sánchez**

Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología, Microbiología Médica y Enfermería y Estomatología

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

Dña. **PATRICIA SANMARTÍN FENOLLERA,** FACULTATIVA ESPECIALISTA ADJUNTA. SERVICIO DE FARMACIA. HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACIÓN ALCORCÓN

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta Dña. **Mª DEL MAR POLANCO PAZ** sobre el tema **"IMPACTO DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO EN LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO"** ha sido realizada bajo su dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del **Título de Doctora**, siempre que así lo considere el Tribunal designado.

Y para que conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Alcorcón a veinticinco de Abril de 2017.

Dra. **Patricia Sanmartín Fenollera**

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Carlos Jara Sánchez le agradezco su interés por este proyecto, su motivación continua, así como su confianza por contar conmigo para la realización de este trabajo bajo su dirección. Muchas gracias Carlos, por enseñarme y aportarme tanto, para mí siempre serás un ejemplo de esfuerzo y superación.

A la Dra. Patricia Sanmartín Fenollera le agradezco su estímulo constante, su apoyo tan necesario para mí tanto en este proyecto como en toda mi residencia en Farmacia Hospitalaria. Gracias Patricia por ser ejemplo, tutora, maestra, compañera y amiga.

A todos los miembros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, compañeros y amigos, por haber contribuido a mi formación como farmacéutica y como persona.

A mis padres y mi hermana, por siempre creer en mí y apoyarme, porque en ningún momento dudasteis de que este proyecto saliera adelante y por encontrar en vosotros un apoyo continuo. No he podido tener mejor ejemplo. Gracias por vuestra constante dedicación.

A Iñigo, mi marido, el mejor compañero de viaje, más de la mitad de todo este esfuerzo es tuyo, gracias por ser incansable, por dedicar tantas y tantas horas a esta labor, por motivarme continuamente y ayudarme a ver luz en momentos de oscuridad. Sin tu apoyo y confianza no hubiera sido posible. Gracias por estar cerca siempre que te necesito. No puedo ser más afortunada.

A mi preciosa niña Lola. A tu manera también me has ayudado a que este proyecto, que os dedico a ti y a papá, salga adelante.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **AEMPS**: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- **ASCO** (*American Society of Clinical Oncology*): Sociedad Americana de Oncología Clínica.
- **CA**: Antígeno Carbohidratado.
- **CEA**: Antígeno Carcinoembrionario.
- **DE**: Desviación Estándar.
- **ECOG**: *Eastern Cooperative Oncology Group*.
- **EE**: Enfermedad Estable.
- **EEUU**: Estados Unidos de América.
- **EMA** (*European Medicines Agency*): Agencia Europea del Medicamento.
- **EPOC**: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- **GEE** (*Generalized Estimating Equation*): Estimación Generalizada de la Ecuación.
- **HUFA**: Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
- **IC**: Intervalo de Confianza.
- **IQR** (*Interquartile Range*): Rango Intercuartílico.
- **NCCN**: *National Comprehensive Cancer Network*.
- **OMS**: Organización Mundial de la Salud.
- **OR**: Odds Ratio.
- **PSA** (*Prostate Specific Antigen*): Antígeno Prostático Específico.
- **Qt**: Quimioterapia.
- **RC**: Respuesta Completa.
- **RECIST** (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*): Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos.
- **RP**: Respuesta Parcial.

- **SEER** (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*): Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU.
- **SPSS** (*Statistical Package for the Social Sciences*): Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales.
- **Stata**: Paquete software estadístico de análisis de datos.
- **TAC**: Tomografía Axial Computarizada.
- **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.

ÍNDICE

Agradecimientos

Abreviaturas y Acrónimos

Índice

Lista de figuras y tablas

Resumen

1. INTRODUCCIÓN 29

1.1. Avances en la terapia oncológica en las últimas décadas. 29

1.2. Calidad de vida: un concepto de importancia trascendental. 30

1.3. Quimioterapia paliativa: consideraciones generales 32

1.4. Tratamiento en las últimas semanas de vida 36

1.4.1. Beneficio de quimioterapia en las últimas fases 38

1.5. Indicadores de agresividad del tratamiento 39

1.6. El punto de vista de los oncólogos y los pacientes 43

1.6.1. Estimación de esperanza de vida 45

1.6.2. Comunicación con el paciente 46

1.6.3. ¿Cómo procesan la información los pacientes? 48

1.7. Uso de los Cuidados paliativos 49

1.8. Comentario final 52

2. PLANTEAMIENTO CIENTÍFICO: OBJETIVOS 57

2.1. Objetivo Principal 57

2.2. Objetivos Secundarios 57

3. MATERIAL Y MÉTODOS 61

3.1. Tipo de estudio 61

3.2. Fuentes de información 61

3.3. Criterios de inclusión 61

3.4. Criterios de exclusión 61

3.5. Variables recogidas 62

3.5.1. Datos clínicos 62

3.5.2. Datos de supervivencia 64

3.5.3. Datos hospitalarios 64

3.5.4. Datos sociodemográficos 65

3.5.5. Definiciones 65

3.5.5.1. Número líneas de quimioterapia 65

3.5.5.2. Tipo de respuesta 66

3.5.5.3. Marcadores tumorales 67

3.5.5.4. Estado general 69

3.5.5.5. Indicación del régimen quimioterápico 70

3.5.5.6. Indicadores de agresividad terapéutica 72

3.5.5.7. Fecha último contacto 72

3.5.5.8. Causa *exitus* 73

3.5.5.9. Muerte tóxica 73

3.5.5.10. Información al paciente y/o familiares 74

3.6. Análisis estadístico 74

3.7. Consideraciones éticas 75

4. RESULTADOS 79

4.1. Análisis de datos demográficos y de tratamiento de la población de estudio. 79

4.2. Análisis de la toxicidad asociada al uso de quimioterapia 82

4.3. Principales motivos de suspensión de la quimioterapia 85

4.4. Uso de terapias de soporte 87

4.5. Análisis del uso de recursos sanitarios 87

4.6. Principales causas de *exitus* 90

4.7. Información al paciente 90

4.8. Análisis de la efectividad de los tratamientos quimioterápicos 91

4.9. Indicación del tratamiento quimioterápico 92

4.10. Análisis de sobretratamiento o agresividad terapéutica 93

4.11. Análisis de la supervivencia 97

4.12. Análisis de la influencia del lugar de residencia en el uso de quimioterapia. 100

5. DISCUSIÓN 105

5.1. Utilización de quimioterapia en función de la edad 105

5.2. Motivos de suspensión de los tratamientos quimioterápicos 106

5.3. Uso de terapias de soporte 106

5.4. Uso de recursos sanitarios 107

5.5. Muertes tóxicas 108

5.6. Comunicación con el paciente 108

5.7. Efectividad de los tratamientos quimioterápicos 110

5.8. Indicación del tratamiento quimioterápico 110

5.9. Sobretratamiento de los pacientes 111

5.10. Lugar de residencia 114

5.11. Limitaciones y fortalezas de nuestro estudio 114

6. CONCLUSIONES..... 119

7. BIBLIOGRAFÍA..... 123

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

- ***FIGURAS***

Figura 1 – Indicadores de agresividad del tratamiento oncológico y su cuantificación……42

Figura 2 – Distribución de pacientes por sexo……79

Figura 3 – Distribución de pacientes por localización tumoral……81

Figura 4 - Estimación de la supervivencia según el método de Kaplan Meier…….....99

Figura 5 - Supervivencia global en función de la localización tumoral y la agresividad terapéutica……100

- ***TABLAS***

Tabla 1 - Quimioterapia paliativa en 4 tipos de cáncer……..……33

Tabla 2 - Propuesta de McIllmurray de clasificación de tumores según respuesta……34

Tabla 3 - Indicadores de agresividad del tratamiento oncológico……..…41

Tabla 4 - Habilidades y actitudes de comunicación médico-paciente……...47

Tabla 5 - Preguntas necesarias en la consulta de oncología……48

Tabla 6 - Escala *Eastern Cooperative Oncology Group*……..…70

Tabla 7 - Datos demográficos y de tratamiento……...80

Tabla 8 - Causas más frecuentes de suspensión de tratamiento quimioterápico.....86

Tabla 9 - Uso de recursos hospitalarios……....88

Tabla 10 - Tasa de respuesta y odds ratio en sucesivas líneas de tratamiento……..91

Tabla 11 - Criterios de agresividad terapéutica……94

Tabla 12 - Manejo según agresividad terapéutica……...96

Tabla 13 - Análisis de supervivencia……..98

Tabla 14 - Indicadores de agresividad terapéutica en función del lugar de residencia……..101

RESUMEN

Introducción: El tratamiento excesivo de pacientes con cáncer es una práctica común. La quimioterapia con fines paliativos puede aliviar síntomas relacionados con la enfermedad, lo que implica una mejora en la calidad de vida del paciente, pero también puede conllevar la aparición de efectos adversos a nivel físico y/o psicológico. Los beneficios e inconvenientes asociados a la quimioterapia con fines paliativos deben ser continuamente evaluados a la hora de decidir si continuar, modificar o suspender un tratamiento quimioterápico.

El objetivo de este estudio fue analizar las líneas de quimioterapia y los factores clínicos para evaluar el sobretratamiento en el contexto de supervivencia, estado de salud y el uso de recursos sanitarios en un hospital universitario.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de cáncer de mama, páncreas, próstata, pulmón, ovario y vejiga avanzado que recibieron quimioterapia paliativa entre enero 2006 y julio 2012. De la historia clínica electrónica se recogieron variables demográficas, terapéuticas y clínicas. Para los pacientes fallecidos, se identificaron una serie de indicadores de agresividad terapéutica: última dosis de quimioterapia recibida dentro de los 14 días antes de la muerte, nuevo régimen de quimioterapia iniciado en los últimos 30 días antes de la muerte, más de una visita al Servicio de Urgencias en el último mes antes de la muerte y fallecimiento en hospital de agudos.

Resultados: El estudio incluyó un total de 500 pacientes diagnosticados con los siguientes tipos de cáncer en estadío avanzado: mama, páncreas, próstata, pulmón, ovario y vejiga. Los pacientes recibieron una mediana de 2 líneas de quimioterapia y las tasas de respuesta disminuyeron con cada línea (42,6% para la primera, 27,3% para la segunda y 16,9% para la tercera línea). El sobretratamiento se identificó en el 57,5% de los pacientes fallecidos. Los pacientes tratados excesivamente recibieron una mediana más baja de ciclos de quimioterapia y consultas al Servicio de Oncología, pero más alta en cuanto a ingresos hospitalarios y derivación a cuidados paliativos ($p < 0,05$). Los pacientes con cáncer de pulmón y ovario tratados excesivamente tuvieron

peores resultados de supervivencia que sus homólogos no sobretratados. Los análisis multivariantes confirmaron la existencia de diferencias estadísticamente significativas en supervivencia entre los pacientes sobretratados y los no sobretratados para cáncer de ovario (65,3 semanas; IC95%: 26.9-103.8, p<0,001) y de pulmón (14,7 semanas, IC95%: 8,2 a 21,2, p<0,001).

Conclusiones: El sobretratamiento puede no mejorar los resultados en pacientes con cáncer avanzado, de hecho, en nuestro estudio los resultados muestran que un tratamiento agresivo no se traduce en mejores resultados de supervivencia. Los indicadores predefinidos que advierten sobre el posible tratamiento excesivo deben ayudar a la toma de decisiones clínicas.

Palabras clave: sobretratamiento, agresividad terapéutica, atención al final de la vida, quimioterapia paliativa, cuidados paliativos.

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1.1. Avances en la terapia oncológica en las últimas décadas.

Investigaciones continuas en materia oncológica han logrado que los tratamientos para combatir el cáncer alcancen resultados cada vez más positivos proporcionando al paciente una mejor calidad de vida. El tratamiento del cáncer metastásico es uno de los mayores retos de la medicina actual. El papel de la quimioterapia en pacientes oncológicos terminales es un asunto complejo. En los últimos años ha habido un incremento importante de las posibilidades terapéuticas de los pacientes con cáncer avanzado, aumentando las alternativas farmacológicas para el tratamiento de los distintos tipos de cáncer y su tolerabilidad, de ahí que su utilización en etapas terminales se haya incrementado notablemente.[1-3] Por ello, es frecuente, que tanto los pacientes como sus familiares quieran probar nuevas líneas de tratamiento, a pesar del fracaso de líneas anteriores, con el fin de intentar retrasar un desenlace por lo demás inevitable.[4] No obstante, no hay que olvidar que, aunque la quimioterapia es capaz de inducir un porcentaje variable de respuestas objetivas en diversas neoplasias avanzadas, la mayoría de los pacientes fallecerá a corto-medio plazo a causa de su enfermedad.[5]

Tradicionalmente, la evaluación del tratamiento del cáncer se ha centrado en variables clínicas como supervivencia libre de progresión, supervivencia global y toxicidad farmacológica. Desde la década de los 80 ha aumentado el interés por evaluar los efectos del cáncer y su tratamiento en la calidad de vida de los pacientes, definida en términos físicos, psicológicos y sociales. Se reconoce progresivamente la importancia de los cuidados al final de la vida, incluyendo la toma de decisiones sobre la finalización del tratamiento oncológico activo, el manejo de síntomas (en particular del dolor), el soporte psico-social y los cuidados en centros paliativos. Porzsolt et al[6] afirman que, entre otras razones, se ha dado una importancia especial a la calidad de vida desde que la reunión de los Institutos Nacionales de Cáncer, que tuvo lugar en 1995, reco-

mendó que los recursos económicos se otorgaran en relación a tres variables: la supervivencia, la morbilidad y la calidad de vida.

El 50% de los pacientes oncológicos no se curan de su enfermedad; sin embargo, los avances terapéuticos actuales alcanzan supervivencias de años en los pacientes con enfermedad avanzada.[7] Actualmente la quimioterapia representa la principal opción terapéutica en los pacientes con cáncer avanzado. Su finalidad paliativa implica la realización de un balance entre sus efectos positivos sobre la supervivencia y calidad de vida, y aquellos negativos en forma de toxicidad, frecuentación hospitalaria y, a destacar también, coste económico.[5]

La quimioterapia con fines paliativos puede aliviar síntomas relacionados con la enfermedad, como por ejemplo dolor o disnea, lo que implica una mejora en la calidad de vida del paciente, pero también puede conllevar la aparición de efectos adversos a nivel físico y/o psicológico. Los beneficios e inconvenientes asociados a la quimioterapia con fines paliativos deben ser continuamente evaluados a la hora de decidir si continuar, modificar o suspender un tratamiento quimioterápico.[8]

1.2. Calidad de vida: un concepto de importancia trascendental.

En las decisiones clínicas la variable “calidad de vida” del paciente puede ser útil para evaluar si una nueva terapia puede ser preferible frente a la terapia actual, comparar dos terapias con similares resultados en términos de supervivencia, determinar el balance beneficio/efectos adversos de una terapia, identificar la necesidad de recibir cuidados paliativos y facilitar la comunicación en la práctica clínica.[9]

Existen diferentes definiciones del término *calidad de vida*, Aaronson[10] plantea que la definición de la salud de la OMS como bienestar físico, mental y social y no meramente la ausencia de enfermedad es una base adecuada para definir la calidad de vida, y que en el campo de la Oncología se deben incluir los efectos de la enfermedad y los tratamientos. La valoración de la calidad de vida es particularmente relevante en pacientes que reciben quimioterapia paliativa.

Los factores que influyen en la calidad de vida del paciente son frecuentemente considerados de gran importancia en medicina paliativa. De hecho, en un estudio español con más de 500 profesionales sanitarios,[11] ya en 1990 la calidad de vida fue considerada como la variable más importante a tener en cuenta para evaluar la continuación de la quimioterapia paliativa. En un estudio similar realizado a médicos oncólogos, el 46% determinó que la calidad de vida era el factor más importante en la toma de decisiones sobre decidir la no continuación del tratamiento quimioterápico, el 25% pensaron que era la toxicidad y el 18% la respuesta tumoral.[8] Rodríguez et al[9] publicaron un estudio en 2010 en el que concluyeron que la calidad de vida general de los pacientes se trataba en el 100% de las consultas de oncología. Sin embargo, la profundización en el ámbito psicológico, social y espiritual era bastante infrecuente, siendo un tema iniciado por los pacientes con más frecuencia que por los oncólogos.

Sin embargo, pese a la mayor importancia otorgada a la variable calidad de vida, diferentes estudios[1,12] han demostrado que en los últimos años se ha producido un incremento del empleo de quimioterapia en pacientes terminales. Este empleo ha sido asociado a potenciales efectos adversos, incluyendo el aumento del número de visitas a urgencias, hospitalizaciones e ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y la disminución de la estancia en centros de Cuidados Paliativos. El estudio de Lewin et al[12] valoró, en mujeres con cáncer de ovario, el tratamiento quimioterápico agresivo *versus* el cese temprano del tratamiento y traslado a unidades de Cuidados Paliativos. La quimioterapia resultó en un aumento del gasto sin traducción en mejoría de supervivencia y con el consecuente deterioro de la calidad de vida del paciente.

Para mejorar la atención integral del cáncer, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (*ASCO*) propone los siguientes elementos:[13]

- Definir beneficio clínico como aumento de la supervivencia global y del tiempo de progresión del tumor, pero también como aumento de la calidad de vida y control de síntomas, incluso en los casos en los que no se consigue aumento de la supervivencia.

- Definir la toxicidad de los tratamientos como efectos adversos asociados a los mismos.
- Definir el costo de la atención del cáncer

1.3. Quimioterapia paliativa: consideraciones generales

El objetivo de la quimioterapia paliativa es conseguir un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, el retraso de la aparición de síntomas y/o la reducción de su intensidad, y la mejoría de la calidad de vida, todo ello con una toxicidad razonable.

La quimioterapia paliativa se considera curativa sólo muy raramente en tumores sólidos del adulto en situación metastásica como pulmón, mama, colon o próstata.

El uso de quimioterapia con fines paliativos se mueve en un equilibrio delicado entre la efectividad que se espera de ella y sus efectos adversos. No se debe caer en el error de administrar una línea de quimioterapia detrás de otra, sin pararse a reflexionar sobre su verdadera efectividad, y solo para que el médico, la familia y el propio enfermo tengan la sensación de "*estar haciendo algo*". La administración de quimioterapia paliativa con sentido común puede ser de gran utilidad, pero nunca hay que perder de vista lo que se está tratando de conseguir y a qué precio. En interés de los pacientes, también hay que saber juzgar cuándo llega el momento oportuno de abandonar la quimioterapia y conformarse con mejorar los síntomas con medicamentos más simples y menos agresivos. No obstante, los estudios comparativos han mostrado claramente la eficacia creciente y la menor toxicidad de la quimioterapia paliativa. Por ejemplo, en cáncer de pulmón la quimioterapia paliativa ha mostrado su utilidad en primera línea, prolongado la supervivencia entre 2-3 meses, reduciendo síntomas y mejorando la calidad de vida.[14] Incluso, la utilización de la misma sería coste-eficiente.[15] Igualmente en segunda línea de cáncer de pulmón la terapia con docetaxel proporcionó una serie de ventajas: aumento de la supervivencia a 1 año del 29% *versus* 19% y mejoría en

control del dolor.[16] La quimioterapia paliativa también ha resultado beneficiosa en el cáncer colorrectal[17] y en el cáncer de próstata.[18]

No obstante, es importante valorar la probabilidad de beneficio de la quimioterapia, en función de la respuesta a los regímenes previamente administrados. En la tabla 1, adaptada del estudio de Harrington,[2] se recogen las diferencias en cuanto a supervivencia y tasas de respuestas para sucesivas líneas de quimioterapia en distintos tipos de tumores.

TRATAMIENTO	COMENTARIOS
Cáncer de pulmón no microcítico	
Primera línea de Qt con regímenes actuales	Mejoría la supervivencia ≥ 3 meses con aceptable toxicidad, mejor control de síntomas.
Segunda línea (docetaxel)	Mejoría de la supervivencia alrededor de 2 meses *vs* mejores medidas de soporte, con el mejor control de síntomas
Segunda o tercer línea (erlotinib)	Mejoría de la supervivencia sobre 2 meses *vs* placebo, con aceptable toxicidad
Tercera o cuarta línea	Tasa de respuesta del 2% y 0% cuando los pacientes han recibido previamente docetaxel y platinos
Cáncer de mama	
Primera, segunda y tercera línea de quimioterapia	La supervivencia media ha mejorado respecto a pasadas décadas con disminución de efectos adversos, pero no hay ensayos clínicos randomizados de tratamiento *vs* mejores medidas de soporte.
Cáncer de colon	
Primera, segunda y tercera línea de quimioterapia	La supervivencia media desde el diagnóstico de enfermedad metastásica ha mejorado de 9 a 22 meses con las nuevas terapias disponibles (oxaliplatino, irinotecán, cetuximab, bevacizumab)
Cáncer de próstata	
Primera línea de quimioterapia	Docetaxel cada 3 semanas mejora la supervivencia sobre 2,4 meses, sin afectar a la calidad de vida. Segunda línea de quimioterapia puede paliar sintomatología y disminuir el valor de PSA pero sin mejorar la supervivencia.

Tabla 1: Quimioterapia paliativa en 4 tipos de cáncer (adaptado del estudio de Harrington)[2]

Otro factor importante que se debe tener en cuenta es la quimiosensibilidad del tumor. No obstante, en el estudio de Emanuel et al[19] se concluyó que, sorprendentemente, este factor no influyó en la utilización de quimioterapia, puesto que los pacientes con cáncer de páncreas, hepatocelular o cáncer de células renales y melanoma, que

tienden a no responder a la quimioterapia, tuvieron las mismas probabilidades de recibir quimioterapia en los últimos 6 meses de vida que los pacientes con cáncer de mama, colon o cáncer de ovario, que tienden a ser sensibles a la quimioterapia. Es decir, los pacientes recibieron tratamiento oncológico activo con independencia de la probabilidad de respuesta al mismo. Así mismo, Martoni et al[3] realizaron un estudio en el que la mayoría de los pacientes presentaban tumores con quimiosensibilidad intermedia-baja, recibiendo quimioterapia en la mayoría de los casos. Todo esto podría demostrar la necesidad de considerar el tipo de respuesta a una línea de quimioterapia previa como factor predictivo de la probabilidad de respuesta a eventuales líneas posteriores.

En la tabla 2, se recoge la propuesta de McIllmurray[20] de clasificación de los tumores en función de su probabilidad de respuesta a la quimioterapia.

Grado 3: tumores en los que la supervivencia puede prolongarse por el uso de quimioterapia, incluidos pacientes con cáncer avanzado
Mama Vejiga Ovario Pulmón microcítico Colon Recto
Grado 4: tumores que pueden responder a la Qt en enfermedad avanzada con limitado efecto en la supervivencia pero con posibles beneficios en cuanto a calidad de vida
Pulmón no microcítico Cérvix Estómago Cabeza y cuello Páncreas Melanoma Esófago Próstata
Grado 5: tumores resistentes a quimioterapia
Renal Endometrio

Tabla 2. Propuesta de McIllmurray de clasificación de tumores según respuesta (adaptado del estudio de McIllmurray et al)[20]

En cuanto a la toxicidad, la quimioterapia deteriora notablemente el estado general durante las siguientes dos semanas post-tratamiento. Entre los inconvenientes del tratamiento quimioterápico se podrían recoger los ingresos hospitalarios y las visitas a Urgencias a consecuencia del tratamiento, así como el requerimiento de tratamientos de soporte adicionales con eritropoyetina o factores estimulantes del crecimiento de colonias (G-CSF), ya que la médula ósea se ve afectada mostrando su nadir en torno a los 10-14 días.

En estas terapias de reconocida toxicidad, debe diferenciarse entre estadísticamente significativo y clínicamente relevante.[21] Las diferencias 'significativas' como un concepto estadístico pueden solapar lo que meramente serían modestas ganancias médicas, como se ha reportado que sucede con algunas terapias en cáncer colorrectal[22] y cáncer de pulmón.[16] Por ello, la toma de decisión de *cuánto es de beneficiosa la quimioterapia paliativa* no puede basarse sólo en 'criterios científicos' en la medida en que se trata de un juicio de valor: 6 meses de supervivencia sobreañadida podrían ser tan importantes para determinados pacientes como una tasa de cura aumentada para otros.[23] No obstante, la *ASCO* en 2015 publicó que los tratamientos quimioterápicos deberían aportar como mínimo una mejora en supervivencia de entre 2,5 y 6 meses, en función de la situación clínica, con respecto a la terapia estándar para considerarse como clínicamente relevante.[24]

Otro punto a destacar es que mientras la mayoría de los ensayos clínicos que incluyen quimioterapia paliativa exigen en sus criterios de selección que el paciente presente un estado general según la escala diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)[25] entre 0-1 y ocasionalmente 2, en la práctica clínica habitual reciben este tratamiento muchos pacientes con un valor ECOG de 3 (*descanso ≥50% del tiempo de vigilia del día*). No obstante, es preciso reconocer que en algunos casos este tratamiento puede ser efectivo.

1.4. Tratamiento en las últimas semanas de vida

La *ASCO* comunicó en su congreso anual de 2006 que la tasa de administración de quimioterapia en las 2 últimas semanas de vida de los pacientes se había incrementado en un 33% en los últimos años.[26]

En el estudio de Kao et al[27] realizado en Australia sobre 747 pacientes fallecidos, se determinó que al 8% de los pacientes con quimioterapia paliativa se le administró el último ciclo de quimioterapia 2 semanas antes de la fecha de *exitus* (al 18% en las últimas 4 semanas de vida). Como factores que contribuyeron a la continuación de la quimioterapia paliativa se encontraron: edad más joven, sexo masculino, tipo de cáncer y quimiosensibilidad del tumor. Cada oncólogo, individualmente, dentro del equipo asistencial ejercía una influencia en la continuación del tratamiento quimioterápico en las últimas semanas de vida, siendo estos criterios individuales un factor predictivo significativo. Otros estudios recogen resultados similares en cuanto a los factores que contribuyen a la continuación de la terapia.[27-29]

En Canadá el 16% de los pacientes que habían recibido quimioterapia en los últimos 6 meses de su vida, continuaban recibiéndola en sus 2 últimas semanas de vida.[30] Un estudio finlandés mostraba que en mujeres con cáncer de mama un 19,7% habían recibido quimioterapia en el último mes de vida.[31]

Earle et al,[1] en su importante estudio de 28.777 pacientes que murieron tras un año desde el diagnóstico de cáncer entre 1993 y 1996, observaron que de los 8.155 pacientes que recibieron quimioterapia, más del 20% recibieron tratamiento en las últimas semanas de vida. El intervalo de tiempo entre la última administración de quimioterapia y la fecha de *exitus* pasó de 71 días en 1993 a 65,3 días en 1996 ($P<0,001$). En 1996 también se produjeron un mayor número de visitas a urgencias y de ingresos en UCI en el último mes de vida de los pacientes con respecto a 1993.

Existen multitud de estudios al respecto a nivel mundial. En un estudio publicado en Italia en el año 2007[3] se determinó que el 23% de los pacientes con cáncer incurable recibieron quimioterapia en el último mes. Un estudio norteamericano mostraba que se

administró quimioterapia para cáncer de pulmón en el 43% de los pacientes dentro del último mes y en los últimos 14 días en el 20%.[32] Un estudio coreano demostró que un 47% de pacientes recibieron quimioterapia en los últimos 6 meses, mientras que un 44% y un 30% en los últimos 3 meses y último mes de vida, respectivamente.[33] Por su parte, Hashimoto et al[34] en su serie de 225 casos analizaron parámetros similares, observando que el 12% recibieron quimioterapia en los últimos 30 días y el 32% dentro de los 60 últimos días.

En más de un estudio, el hecho de que un enfermo oncológico avanzado reciba quimioterapia paliativa en las últimas semanas de vida se interpreta como un ejemplo de intensidad o agresividad de los tratamientos. En el estudio de Näppa et al[35] se incluyeron datos de 374 pacientes del norte de Suecia con tumores no hematológicos que fueron tratados con quimioterapia paliativa. Se analizaron factores que pudieran relacionarse con la administración de quimioterapia en el último mes de vida (en comparación con los que no recibieron tratamiento en dicho plazo). Un 23% de los pacientes recibieron quimioterapia en su último mes. No se encontraron diferencias según el área de residencia, género, edad, diagnóstico, número de líneas de quimioterapia previa o fármaco quimioterápico. Sin embargo, sí hubo diferencias en cuanto al número de ingresos y al de pacientes que fallecieron en el hospital. Es más probable que la última dosis de quimioterapia se asocie a un ingreso por complicaciones derivadas de la propia quimioterapia como deterioro, infección, problemas de nutrición o náuseas y vómitos.

Parece por tanto que el uso de quimioterapia en las últimas semanas de vida es una práctica asistencial cada más frecuente.[1,26] Sin embargo, el relativamente alto uso de la quimioterapia al final de la vida contrasta con lo poco documentado que está el hecho de que su administración conlleve la prolongación de la supervivencia. Por ejemplo, resulta llamativo que a pesar de estar claramente documentado el beneficio del uso de quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio III, el porcentaje de utilización entre los pacientes de 85 años sea del 11%, siendo comparable al uso

de quimioterapia en los últimos 3 meses de vida de los pacientes de la misma edad con cáncer de colon, páncreas o hepatocelular (11%, 12% y 15%, respectivamente), a pesar de no existir evidencia en cuanto a su beneficio.[19]

1.4.1. Beneficio de quimioterapia en las últimas fases

Existe evidencia de que el uso de quimioterapia en las últimas etapas de la vida no está relacionado con una clara obtención de beneficios.[26] La probabilidad de beneficio de la quimioterapia es baja cuando los regímenes previamente administrados considerados como estándares han fracasado, el estado general se ha deteriorado (según las escalas habituales) y en general, se trata de pacientes con mal pronóstico. El estado general previo al inicio del tratamiento quimioterápico es un factor pronóstico mayor, reconocido desde hace décadas,[36,37] y un factor predictivo de respuesta.[22,38,39] Por otro lado, no hay que olvidar que los efectos adversos asociados a la quimioterapia empeoran de forma significativa la calidad de vida de los pacientes, pudiendo incrementar la ansiedad y la fatiga, lo que debe considerarse inaceptable cuando el objetivo del tratamiento en las últimas etapas es precisamente paliar posibles síntomas.[27] Por lo tanto, a la hora de decidir la administración de quimioterapia paliativa, así como el tipo de quimioterapia, en un balance de beneficios y efectos adversos, el oncólogo debería valorar *a priori* distintos factores: la quimiosensibilidad del tumor, la supervivencia esperable, el perfil de toxicidad, además del estado general, los síntomas y las comorbilidades del paciente.[40]

El estudio de Connor et al,[41] que comparaba pacientes en Cuidados paliativos sin quimioterapia *versus* continuar tratamiento quimioterápico, mostró que la supervivencia fue significativamente mayor en cáncer de pulmón y marginalmente en caso de cáncer de páncreas, pero no en tumores como próstata o mama, para los pacientes que no recibieron quimioterapia. Los autores concluyeron que la quimioterapia no prolongaba y, posiblemente acortaba, la vida en pacientes candidatos a cuidados paliativos.

Muchas razones pueden explicar el uso de quimioterapia en el final de la vida, entre las que se encuentra la desesperación de los pacientes y familias ante el pronóstico esbozado por el facultativo, que les lleva a preferir probar una nueva línea de quimioterapia, estando dispuestos a soportar los efectos secundarios severos para obtener, en el mejor de los casos, pequeñas prolongaciones del tiempo de vida. Otra posible explicación es que la quimioterapia puede mejorar la calidad de vida y paliar los síntomas, como es el caso del cáncer de pulmón avanzado y de colon, entre otros. Otras razones para su utilización pueden incluir pronóstico incierto, capacidad de respuesta incierta del cáncer a la quimioterapia, y el uso de quimioterapias experimentales. La participación en un ensayo clínico con un fármaco nuevo se convierte en muchas ocasiones en una de las últimas alternativas posibles para muchos pacientes oncológicos. Comprensiblemente los pacientes demandan a menudo tratamientos experimentales en una búsqueda de esperanza. Sin embargo, la probabilidad de beneficio es baja en pacientes con deterioro clínico manifiesto.[42]

Parece que la principal consecuencia para los pacientes del uso inapropiado de quimioterapia hasta etapas finales es el riesgo de recibir tratamientos costosos, inútiles, tóxicos y con potencial para acortar la vida, resultando en un deterioro de la calidad de vida. No obstante, no todos los tratamientos de quimioterapia en las etapas finales son inapropiados, ya que en algunas neoplasias, por su quimiosensibilidad, es recomendable el tratamiento incluso en situación de mal estado general (por ejemplo carcinoma microcítico de pulmón).

1.5. Indicadores de agresividad del tratamiento

El grupo de Keam et al[4] identificó una serie de indicadores de agresividad del tratamiento oncológico: *proporción de pacientes que recibieron quimioterapia en sus últimos 14 días; la mediana de días entre la última dosis de quimioterapia y el fallecimiento; mediana de duración del tratamiento quimioterápico; proporción de pacientes con*

más de una visita a Urgencias en los últimos meses de vida; proporción de pacientes con ingreso en UCI en el último mes de vida.

En el estudio de Earle et al[1] se definieron como marcadores de agresividad terapéutica: *última dosis de quimioterapia en los últimos 14 días hasta la muerte; un nuevo esquema de quimioterapia iniciado en los últimos 30 días antes de la muerte; más de una visita a Urgencias en el último mes de vida; ingreso en UCI en el último mes de vida; o fallecimiento en hospital de agudos*. Sobre una muestra de 28.777 pacientes procedentes de registros de pacientes norteamericanos (SEER), se objetivó de forma comparada en el tiempo un aumento de la agresividad de las terapias, que se extienden hasta etapas tardías. La tasa de uso de quimioterapia pasó del 27,9% al 29,5% entre 1993 y 1996, respectivamente. Igualmente el número de días entre el inicio del último esquema de quimioterapia y la fecha de *exitus* decreció en esas fechas de 140 a 127, así como el intervalo de días entre la última dosis de quimioterapia y la fecha de muerte que pasó de 71 a 65 días. La mediana de duración de tratamiento quimioterápico fue 61 días. El tiempo medio entre la última dosis de quimioterapia y la entrada en Cuidados Paliativos fue de 58 días. Aumentó el número de visitas a Urgencias y el número de ingresos hospitalarios, aunque como contrapartida aumentó también el número de pacientes que utilizaron servicios de cuidados paliativos y disminuyó el número de defunciones en hospital de agudos. En la tabla 3 se muestran las tendencias de los indicadores de agresividad terapéutica durante los 4 años de duración de este estudio. Por otra parte, analizando el grupo de pacientes que recibieron algún tipo de quimioterapia, éstos fallecieron con mayor probabilidad en hospital de agudos, y si fueron trasladados a Centros de paliativos lo hicieron más próximos a la muerte. Algunos hallazgos pueden sorprender: la tasa de uso de Cuidados Paliativos se relacionó más con la cercanía al mismo que con las preferencias del paciente.

Tendencias de Indicadores de Agresividad durante los 4 años de estudio					
Indicadores de agresividad	**1993**	**1994**	**1995**	**1996**	**P**
% inicio de nuevo esquema de Qt ≤ 30 días antes de la muerte	4,9	4,6	5,3	5,7	0,15
% pacientes que recibieron Qt ≤ 14 días antes de la muerte	13,8	14,7	15,8	18,5	<0,01
%pacientes>1 visita a urgencias en el último mes de vida	7,2	8,6	9,1	9,2	<0,01
%pacientes>14 días de estancia en hospital en el último mes de vida	12,5	11,3	11,1	11,6	0,07
%pacientes>1 ingreso hospitalario en el último mes de vida	7,8	8,6	8,6	9,1	0,008
%pacientes con ingreso en UCI en el último mes de vida	9,9	10,1	10,8	11,7	<0,01
% pacientes con estancia en Cuidados Paliativos ≤ 3 días	14,3	13,8	14,5	17,0	0,004

Tabla 3. Indicadores de agresividad del tratamiento oncológico (adaptado del estudio de Earle et al)[1]

Según Temel et al,[43] otra variable definitoria de agresividad de la terapia sería la carencia de referencia en la historia clínica acerca de la opinión del paciente sobre el uso de eventuales maniobras de resucitación.

En resumen, la definición de **tratamiento quimioterápico oncológico agresivo** podría expresarse de acuerdo a la presencia de alguno de los siguientes parámetros:[1,4]

- ✓ *Última dosis de quimioterapia en los últimos 14 días hasta la muerte.*
- ✓ *Nuevo esquema de quimioterapia iniciado en los últimos 30 días antes de la muerte.*
- ✓ *Más de una visita a Urgencias en el último mes de vida.*
- ✓ *Ingreso en UCI en el último mes de vida.*
- ✓ *Fallecimiento en hospital de agudos.*

Tras el desarrollo de estos indicadores, el grupo de Earle et al[44] realizó un estudio posterior en el que se llevó a cabo la cuantificación de estos indicadores, estableciendo unos valores máximos a partir de los cuales se considera la existencia de agresividad terapéutica. Estos criterios exploran la sobreutilización de quimioterapia, el uso inadecuado de la asistencia a Urgencias y de la Hospitalización o Cuidados Intensivos en pacientes terminales, así como el mal uso de programas de Cuidados Paliativos por escasa remisión a dichos dispositivos o hacerlo tardíamente, como se resume en la figura 1.

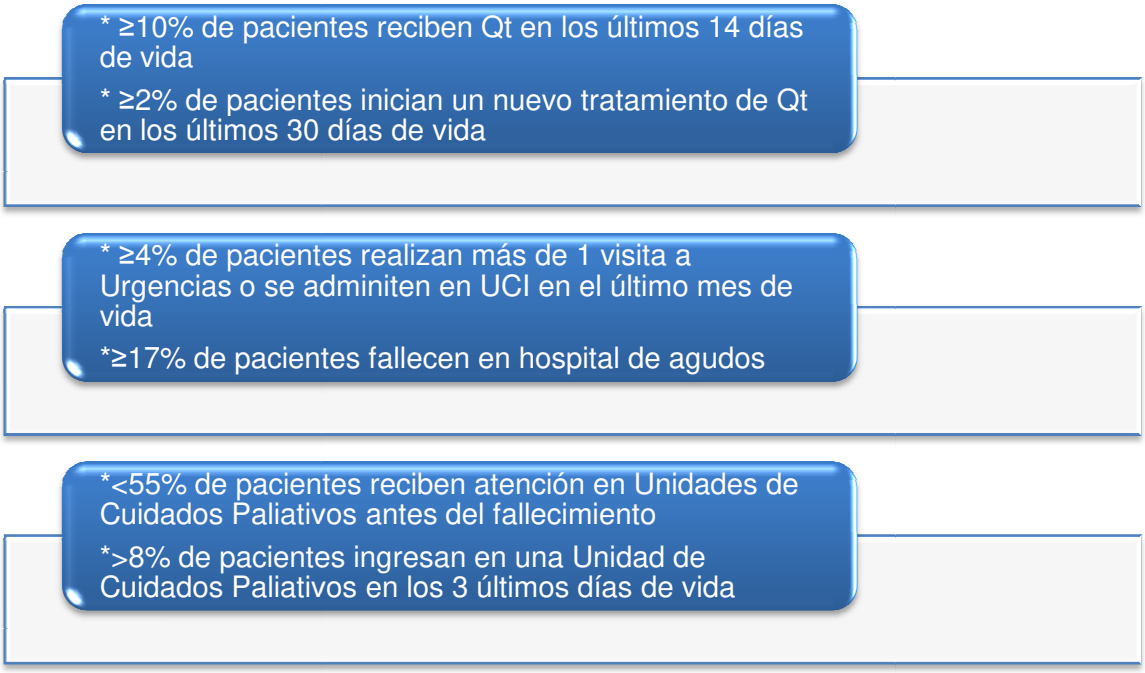

Figura 1. Indicadores de agresividad del tratamiento oncológico y su cuantificación (adaptado del estudio de Earle et al)[44]

1.6. El punto de vista de los oncólogos y los pacientes

El personal sanitario cuando se enfrenta con pacientes que padecen una enfermedad oncológica incurable y ya en fase terminal, se plantea ciertas dudas sobre qué actitudes resultarán más beneficiosas para el enfermo. El problema surge cuando es preciso diferenciar lo que se pueden considerar medidas ordinarias, y por tanto razonables en la situación del paciente, de las medidas extraordinarias o desproporcionadas. Hay que analizar cada caso en particular y considerar múltiples factores antes de tomar la decisión más adecuada. Desgraciadamente, no siempre se interpreta correctamente la palabra "razonable" y en ocasiones se cometen excesos, en los que el balance entre el coste, entendiendo como tal la toxicidad, molestias, incomodidades, traslados, análisis y costes económicos, y el beneficio, como puede ser la posible mejora en la supervivencia y de la calidad de vida del enfermo, no se encuentran justificados.[45]

Muchos oncólogos son conscientes de que los pacientes con cáncer avanzado que fallecen son frecuentemente sobretratados.[4] Pueden existir muchas razones para recomendar, por parte del oncólogo, la continuación del tratamiento a pesar de la obtención de limitados beneficios, como por ejemplo, ‘dar esperanza al paciente’. Resulta difícil comentar con el enfermo el cambio del objetivo de tratamiento, el paso de “luchar contra la enfermedad” a proponer la posibilidad de recibir cuidados paliativos. Todo ello hace que sea frecuente la recomendación de nuevas líneas o la continuación de la quimioterapia a pesar de tratarse de pacientes con enfermedad muy avanzada. No obstante, se debe evitar la práctica de medidas compatibles con la obstinación terapéutica, realizadas en un intento irracional de luchar contra la muerte inminente e inevitable.

Siguiendo a Martoni,[3] el sobretratamiento al que se ven sometidos algunos pacientes pondría sobre la mesa cuestiones cruciales relacionadas con la calidad de las decisiones médicas como: a) las motivaciones que subyacen en la decisión de tratar con quimioterapia; b) los objetivos de este tratamiento y los criterios de selección de pa-

cientes; y c) la cuestionable habilidad del oncólogo a la hora de estimar el pronóstico vital del paciente.

En cuanto al punto de vista de los pacientes, Koedoot et al[46] realizaron un estudio para conocer cuáles son las variables que marcan la preferencia del paciente con cáncer avanzado terminal a la hora de decidir entre quimioterapia con intención paliativa o "el mejor tratamiento de soporte". Las variables con mayor capacidad para predecir fueron la edad joven, la tendencia a pensárselo ("tomarse su tiempo") antes de decidir y las ideas preconcebidas antes de la consulta. Los pacientes que llegaban a esta primera valoración con la idea de aceptar la quimioterapia paliativa eran los que tenían una mayor preocupación por aumentar la supervivencia y menor por la calidad de vida. Es frecuente la preferencia por recibir tratamiento quimioterápico hasta el final.[47] Esto puede deberse al desconocimiento de su verdadero pronóstico, tener falsas esperanzas sobre los beneficios de la quimioterapia, la idea de lucha contra la enfermedad, o la sensación de que 'hacer algo' (recibir quimioterapia) es mejor que no 'hacer nada' (cuidados paliativos). Diversos estudios en distintos países (incluyendo Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Japón, Noruega e Italia) muestran que los pacientes optan por un tratamiento agresivo con una probabilidad elevada de efectos tóxicos a cambio de una esperanza de beneficio muy pequeño, bastante diferente de los que sus médicos o enfermeras elegirían para ellos mismos en la misma coyuntura.[26,48]

Ciertamente las preferencias y el peso que da el paciente a cada una de las opciones que se le puedan presentar son algo muy propio, muy personal. De hecho sólo el paciente tiene su perspectiva y su sistema de valores, marcados por la presencia de síntomas, la cercanía de la muerte y la búsqueda de expectativas.

La aceptación de la enfermedad oncológica como enfermedad incurable y potencialmente mortal se ha vuelto difícil en la sociedad actual. En nuestra cultura occidental, caracterizada por el hedonismo y la tanatofobia, se produce el espejismo social de que "con los avances actuales" siempre será posible tratar, de alguna manera, el cáncer en el paciente concreto ("doctor, *tiene* que haber alguna solución").

En cierta medida, se puede concluir que la toma de decisiones tiene sus raíces en el desencuentro que se crea entre las expectativas y la idea previa que trae el paciente, por una parte, y la información que se le da, por otra. Hay, por tanto, dos áreas de investigación en relación con la información al enfermo oncológico; la primera hace referencia al oncólogo: cómo conoce y cómo asume las ideas preconcebidas del paciente y cómo intenta explicar y hacer accesible la información; y la segunda, referida al paciente: cómo escucha, cómo entiende y cómo procesa esta información.[49]

1.6.1. Estimación de esperanza de vida

La predicción de la expectativa de vida en los pacientes con cáncer en situación avanzada terminal es muy importante por razones médicas, familiares y socioeconómicas. La estimación de la esperanza de vida en estos pacientes precisa experiencia clínica.[50]

La decisión de indicar un tratamiento quimioterápico constituye en cierta medida un dilema ético en la medida en que la estimación de la esperanza de vida de un paciente concreto es certera en sólo 30-40% de los casos,[51,52] y los clínicos tienden a sobreestimar la supervivencia.[53] Esto puede deberse a la información proporcionada al clínico a través de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos, pero no hay que olvidar que los pacientes incluidos en los mismos son pacientes muy seleccionados y con características no siempre similares a la práctica clínica. Se han propuesto escalas en la valoración pronóstica, como la escala *Palliative Prognostic Score,*[54] aunque no existen reglas claras para determinar cuándo se debe interrumpir el tratamiento quimioterápico. Por ejemplo, en el cáncer de pulmón se estima que por cada 3,3% de tasa de respuesta se obtiene una supervivencia de aproximadamente 1 semana y un aumento de supervivencia a 1 año del 1,6%, que para algunos pacientes puede ser relevante.[55]

1.6.2. Comunicación con el paciente

La comunicación es una herramienta terapéutica esencial que da acceso al principio de autonomía, al consentimiento informado, a la confianza mutua, a la seguridad y a la información que el enfermo necesita para ser ayudado y ayudarse a sí mismo. También permite la imprescindible coordinación entre el equipo cuidador, la familia y el paciente.[56]

Transmitir la información médica es un proceso complejo para los profesionales sanitarios, así como establecer qué grado de información compartir. Pueden distinguirse varios factores problemáticos en el proceso de transmisión de malas noticias:[57] 1. La idea errónea de que, 'si el paciente quiere, ya preguntará', aunque muchos estudios demuestran que la mayoría de los pacientes que desean que se les informe esperan que sea el profesional sanitario quien introduzca el tema.[58]; 2. La creencia de que el sanitario conoce los deseos y necesidades de los pacientes. Bruera et al[59] concluyen que la mayoría de los pacientes prefiere una toma de decisiones compartida con el sanitario; 3. La creencia de que la información va a quitarle la esperanza. 4. Pensar que el paciente no va a" disfrutar del tiempo que le queda"; 5. Dificultad en reconocer y aceptar la evolución hacia la muerte y concretar el tiempo de vida.[60-62]; 6. La falta de habilidades en la comunicación.

La discusión franca con el paciente debe revisar los objetivos y posibilidades reales del tratamiento oncológico activo, así como la forma y momento en que los Cuidados Paliativos pueden irrumpir en el proceso asistencial. Los oncólogos han desarrollado un enfoque hacia los pacientes con cáncer que se caracteriza por una visión global de las necesidades de los pacientes: además de la identificación de las necesidades puramente clínicas, se pone cada vez más atención, aunque todavía no suficiente, en la comunicación, las relaciones y los aspectos sociales, éticos y espirituales.[63] De hecho, aprender a comunicar malas noticias, a pesar de ser un proceso complejo, se ha demostrado que mejora la satisfacción del paciente y el confort del sanitario.[64] Por ello,

se han propuesto diversos métodos para mejorar este aspecto.[65-70] Las principales habilidades de comunicación se recogen en la tabla 4.

Cómo comunicarnos	
Habilidades de comunicación	**Actitudes**
Escucha activa	Comunicación no verbal
Repeticiones afirmativas	Empatía
Sinónimos	Serenidad
Clarificaciones	Afectividad y calidez emocional
Señalamiento emocional	Buen humor
Baja reactividad	
Silencio	

Tabla 4: Habilidades y actitudes de comunicación médico-paciente[64]

Hablar con el paciente sobre su pronóstico no es tarea fácil,[71] el oncólogo debe estar preparado para afrontar cierta oposición y hostilidad del paciente y familia al plantear las opciones.[72,73] De hecho, en el estudio de Koedoot et al,[46] con 95 pacientes, sólo el 39% recibieron información sobre este aspecto.

La conversación con el paciente sobre el final de la vida es fundamental además para definir cuál es el deseo del paciente acerca de la atención médica que quiere recibir en los momentos previos a su muerte. Existen distintos estudios que muestran que las discusiones con el paciente sobre el final de la vida se asocian con una menor utilización de medidas agresivas cercanas a la muerte, así como con una mayor implicación de los cuidados paliativos y una mejor calidad de vida en la etapa final.[74-76]

¿Qué información desean los pacientes?

En una serie de 126 pacientes en situación terminal hasta un 98% reclamaron como preferible de su oncólogo una información “realista”,[71] junto con cuidados continuos durante su enfermedad.[77] Sin embargo, en otros estudios el resultado es bien distinto.[78]. En el estudio de Centeno et al,[78] el deseo de información ocurría con más frecuencia, a niveles significativos desde el punto de vista estadístico, en los pacientes más jóvenes, varones y con menor expectativa de supervivencia. Otros trabajos también han relacionado la edad con el nivel de información demandado por el enfermo.[79]

Estos datos podrían estar indicando un incipiente cambio de actitud en nuevas generaciones.

En la tabla 5 se recoge la información que, según Harrington et al[2] debería ser dada al paciente por parte del oncólogo al acudir a su consulta.

Aspectos que los pacientes desean abordar durante una consulta:

- Quimioterapia paliativa
- Tratamiento
- Posibilidad de curación
- Probabilidad de disminución, incremento o estabilización del tamaño del tumor
- Posibilidad de supervivencia en caso de no curación
- Principales efectos adversos de la Qt
- Alternativas al empleo de Qt: posibilidad de recibir cuidados paliativos
- Ensayos clínicos: beneficios, posibilidad de participación
- Pronóstico
- Estilo de vida
- Aspectos familiares: cómo afrontar la comunicación con la familia (niños, padres)
- Aspectos psicológicos y sociales
- Organizaciones o grupos de apoyo

Tabla 5. Preguntas necesarias en la consulta de oncología (adaptado del estudio de Harrington et al)[2]

Aunque el aporte de toda esta información podría considerarse lo óptimo, parece claro, que como mínimo, es necesario al menos preguntar por cuánto quiere saber un paciente y luego de forma acorde proporcionarle dicha información.[80]

1.6.3. ¿Cómo procesan la información los pacientes?

Diferentes publicaciones señalan que los pacientes con tumores sólidos sobreestiman su esperanza de vida, de forma que se detectan grandes discrepancias entre las expectativas del médico y de los pacientes.[75,81] Menos se conoce aún acerca de cómo comprenden la efectividad del tratamiento los pacientes oncológicos en el proceso de información por su médico. Muchos de los pacientes piensan que la quimioterapia paliativa podría ser curativa en realidad.[82,83] Algunas veces confunden la tasa de respuesta con la tasa de curación (un 20% de respuesta supondría un 20% de curación); es decir desconocerían que con independencia de la tasa de respuesta la mayoría de

los tumores metastásicos causan la muerte en la práctica totalidad de los pacientes.[84] Otra situación muy frecuente es que los pacientes en una alta proporción no dan por cierta la información negativa que se les proporciona, hasta un tercio de ellos en un estudio.[85]

En el interesante estudio de Koedoot et al[49] el 68% de los pacientes mostraron preferencia por la quimioterapia antes de haber recibido la información por su médico oncólogo. Tras la consulta con el oncólogo, el 78% de los pacientes optaron por iniciar quimioterapia paliativa. Es decir, el impacto absoluto de la intervención profesional es limitado.

1.7. Uso de los Cuidados paliativos

Podemos definir la etapa final de la vida como aquella en la que la persona presenta una enfermedad que está progresando y que será la causa de su muerte. No solo no se limita al corto período de tiempo en el que la persona está moribunda, sino al tiempo durante el cual el paciente necesita un tratamiento específico que mantenga la calidad de vida durante el tiempo restante.

Se han hecho varios llamamientos desde organizaciones profesionales enfatizando la importancia de los cuidados paliativos y de final de la vida, que debe ser una parte integral de los cuidados continuos del paciente con cáncer.[86-88]

Los cuidados paliativos intentan dar una respuesta profesional, científica y humana a las necesidades de los enfermos en fase avanzada y terminal, así como de sus familiares. Sus objetivos fundamentales son:

- Atención al dolor, otros síntomas físicos y a las necesidades emocionales, sociales y espirituales y aspectos prácticos del cuidado de enfermos y familiares.
- Información, comunicación y apoyo emocional, asegurando al enfermo ser escuchado, participar en las decisiones, obtener respuestas claras y honestas y expresar sus emociones.

- Asegurar la continuidad asistencial a lo largo de su evolución, estableciendo mecanismos de coordinación entre todos los niveles y recursos implicados.

Los cuidados paliativos, desde su inicio en España en 1986, han recorrido un largo y fructuoso camino, de manera que, en la actualidad, los programas del cuidado del final de la vida se encuentran bien desarrollados e implantados en toda la geografía española.[7] La disponibilidad de centros con internado para la atención paliativa va en aumento en hospitales con más de 50 camas; entre 2000 y 2010, la prevalencia aumentó de 24,5% a 65,7%. También hay un historial de cuidados paliativos ambulatorios en clínicas y hogares. En España destaca el aumento progresivo en cuanto a dispositivos y recursos en los últimos años. No obstante, estos recursos deben seguir aumentando en función de la elevada necesidad y demanda asistencial.[89]

Parece responsabilidad de los oncólogos aconsejar a los pacientes y sus familiares sobre cuándo es el momento oportuno para interrumpir la quimioterapia y proponer la necesidad de cuidados paliativos centrados en mejorar la calidad de vida del paciente en sus últimos días,[26,90] debiendo ser diestros en el manejo dinámico de los síntomas y en las discusiones sobre la planificación por adelantado de la atención.[91]

El ingreso del paciente en Unidades de Cuidados paliativos se ha asociado con una mejor calidad de vida en la fase terminal y una reducción del riesgo de padecer un trastorno depresivo por parte de los cuidadores. Según proponen las guías NCCN[92] (*National Comprehensive Cancer Network*) todos los pacientes oncológicos con enfermedad avanzada deben ser evaluados periódicamente a fin de valorar su paso a Cuidados Paliativos. Se considera que tras 2 líneas fallidas de tratamiento quimioterápico paliativo o si el estado general del paciente se sitúa en un valor igual o superior a 3 en la escala ECOG, es tiempo de plantear el tránsito a Cuidados Paliativos.[93]

Sin embargo, las estadísticas en Norteamérica parecen sugerir lo contrario: la duración media de la estancia en paliativos ha pasado de 29 días en 1995 a 26 días en 2005, con un tercio de los pacientes acudiendo en la última semana y un 10% en el último día de vida. Esta tendencia indica que no se ha planificado la atención por ade-

lantado con suficiente tiempo y que la derivación se lleva a cabo muy tarde. Aunque este dato podría estar sesgado de entrada, parece que las familias con estancias más cortas están menos satisfechas con los cuidados en el Centro de paliativos.[94] Parece que se recurre a los Cuidados paliativos demasiado tarde.[95] En un estudio[96] de estancias menores de 30 días el 16% de las familias se quejaban de haber sido referidas demasiado tarde, mientras que este porcentaje asciende al 68,6% de los pacientes incluidos en el estudio de Rabow et al[97] con una muestra de 50 pacientes encuestados. En el estudio de Wrigh et al[74] se demostró que los pacientes que recibían cuidados paliativos únicamente durante la última semana de su vida tuvieron la misma calidad de vida que los pacientes que no los recibieron, lo que sugiere indirectamente que el beneficio de las medidas paliativas es mayor cuanto antes se instauren.

En la misma línea se encuentra el estudio español de Sanz et al,[98] en el que un 7% de pacientes ingresaron en programa de paliativos en menos de veinticuatro horas y un 73% en menos de 72 h antes del fallecimiento. El 42% permanecieron menos de un mes en cuidados paliativos y el 21% menos de 3 meses.

El estudio fase III realizado por Temel et al[43] en cáncer de pulmón no microcítico valora la influencia del tratamiento paliativo en parámetros de calidad de vida, depresión y supervivencia global *versus* la continuación del tratamiento quimioterápico, observándose que tanto la calidad de vida como la supervivencia fueron superiores en pacientes que recibieron cuidados paliativos con anterioridad. El cese precoz del tratamiento oncológico activo y el paso a cuidados paliativos se relacionó con un aumento de la duración de la vida y una mejora de la calidad de la misma y del estado de ánimo.

Greer et al,[99] por su parte, evaluaron el inicio temprano de los cuidados paliativos en el empleo de quimioterapia y en los cuidados al final de la vida en 151 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico. Los resultados de este estudio concluyeron que la atención paliativa temprana no reduce el empleo de quimioterapia pero sí

que se traduce en que es más probable que se suspenda antes, cuando se hace menos eficaz y/o más tóxica.

Cabe destacar que la quimioterapia y los cuidados paliativos no son mutuamente excluyentes, sino que son una cuestión de énfasis. Así, se aplicarán gradualmente un mayor número y proporción de medidas paliativas cuando avanza la enfermedad y el paciente deja de responder al tratamiento específico.

1.8. Comentario final

Como farmacéutica dedicada a la Farmacia Hospitalaria me resultó muy interesante y enriquecedor el desarrollo de este proyecto junto con el Servicio de Oncología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón. La misión del farmacéutico hospitalario dedicado a la oncología es garantizar, a los individuos y a la sociedad, la calidad, seguridad y eficiencia de los tratamientos farmacológicos, así como la optimización de los mismos en la práctica asistencial. De ahí que entre las actividades desarrolladas desde la farmacia oncológica se encuentre la monitorización y evaluación de la farmacoterapia y sus resultados en el paciente, y en este contexto los estudios de utilización de medicamentos son una herramienta fundamental. La colaboración farmacéutico-oncólogo en la realización de estudios de utilización de tratamientos antineoplásicos, incorpora la perspectiva de ambos enriqueciendo los resultados obtenidos.

Existen muy pocos estudios en España sobre la duración óptima de la quimioterapia en pacientes con cáncer avanzado diagnosticados de enfermedad incurable. Por el contrario, sí que se puede encontrar más bibliografía al respecto a nivel mundial, sin embargo, no siempre puede resultar extrapolable debido a las distintas prestaciones sanitarias existentes en cada país.

Este trabajo, realizado en un hospital universitario, tratará de analizar una serie de indicadores de agresividad terapéutica, así como, los tratamientos quimioterápicos administrados a los pacientes con enfermedad neoplásica avanzada con el fin de evaluar la posible existencia de sobretratamiento y su influencia en la supervivencia, el estado de salud y el uso de los recursos sanitarios.

PLANTEAMIENTO CIENTÍFICO: OBJETIVOS

2. Planteamiento científico: Objetivos

2.1. Objetivo Principal

El objetivo de este estudio fue analizar las líneas de quimioterapia y los factores clínicos para evaluar el sobretratamiento en el contexto de supervivencia, estado de salud y el uso de recursos sanitarios en un hospital universitario.

2.2. Objetivos Secundarios

- ✓ Identificar una serie de indicadores de sobreutilización de terapias en pacientes con enfermedad avanzada en la última etapa de su vida:
    - Uso intensivo de quimioterapia:
        - Número de días entre la fecha de inicio de un nuevo esquema de quimioterapia y la fecha de *exitus*
        - Número de días entre la última administración de quimioterapia y la fecha de *exitus*
        - Número de esquemas y ciclos de quimioterapia
    - Número de visitas a urgencias
    - Fallecimiento en hospital de agudos
    - Remisión a Unidades de Cuidados Paliativos
- ✓ Analizar la relación entre el sobretratamiento y las variables edad, sexo, número de líneas de quimioterapia y localización tumoral.
- ✓ Conocer la prevalencia de decisiones compartidas en la etapa final de la vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. Material y métodos

3.1. Tipo de estudio

Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de cáncer de mama, páncreas, próstata, pulmón, ovario y vejiga avanzado que iniciaron tratamiento con quimioterapia paliativa entre enero 2006 y julio 2012 en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA).

El HUFA es un hospital general docente para pacientes ingresados y ambulantes que facilita la inclusión del paciente en programas de Cuidados Paliativos en caso necesario.

3.2. Fuentes de información

La relación de pacientes con quimioterapia paliativa se obtuvo a partir de los registros médicos electrónicos del Sistema de Gestión de Oncología GestiONC. Otras aplicaciones informáticas empleadas fueron la historia clínica electrónica (Selene®), el módulo de Gestión de Pacientes Ambulantes de Farmatools® y el sistema de historial médico electrónico para Atención Primaria y Especializada de Madrid (Horus®).

3.3. Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de cáncer de mama, páncreas, próstata, pulmón, ovario y vejiga avanzado.
- Pacientes con enfermedad metastásica en tratamiento con quimioterapia de intención paliativa, incluyendo terapias dirigidas y de mantenimiento.
- Pacientes que hayan completado su tratamiento en el Servicio de Oncología del HUFA.

3.4. Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados de enfermedad hematológica maligna.
- Pacientes pediátricos.
- Pacientes oncológicos tratados con quimioterapia de intención adyuvante o curativa.

3.5. Variables recogidas

De las historias clínicas informatizadas de los pacientes seleccionados para el estudio, se recogieron en un formulario diseñado a tal efecto las siguientes variables:

3.5.1. Datos clínicos

- Localización tumoral
- Fecha diagnóstico enfermedad tumoral
- Fecha inicio quimioterapia paliativa
- Número de líneas de quimioterapia paliativa: se agruparon los pacientes en función del número de líneas de quimioterapia que habían recibido, en los siguientes grupos:
    - 1 línea
    - 2-3 líneas
    - >3 líneas

Para cada línea de quimioterapia paliativa se recogieron los siguientes datos:

- Tipo de esquema
- Fecha inicio y fecha fin
- Periodicidad del ciclo
- Número de ciclos por esquema
- Fecha y tipo de primera y última respuesta:
    - Respuesta completa
    - Respuesta parcial
    - Enfermedad estable
    - Progresión
    - Desconocida
- Tipo de marcador tumoral y valor del mismo al inicio y final de cada línea

- Estado general de salud medido mediante utilización de la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) al inicio y fin de cada línea
- Indicación del régimen quimioterápico a fecha de administración:
  - Indicación aprobada
  - Uso compasivo de medicamentos en investigación
  - Medicamento *off-label* o fuera de ficha técnica
  - Medicamento extranjero
- Descripción de la toxicidad registrada y grado de la misma, en caso de registro por parte del oncólogo prescriptor.
- Necesidad de reducción de dosis y porcentaje de la misma. Se consideró reducción de dosis como un descenso ≥10% en la dosis recibida en al menos un ciclo respecto a la calculada por superficie corporal.
- Uso de soporte con factores estimuladores de colonias de granulocitos (filgrastim)
- Valor de hemoglobina al inicio y fin de cada línea
- Uso de soporte con eritropoyetina

- Fecha inicio último esquema de quimioterapia paliativa
- Fecha última dosis de quimioterapia paliativa recibida
- Duración en días del tratamiento quimioterápico paliativo completo
- Duración en días del último esquema de quimioterapia paliativa
- Número total de ciclos de quimioterapia paliativa recibidos
- Registro de administración o no de quimioterapia paliativa en los últimos 6 meses , último mes y últimos 14 días de vida
- Nuevo esquema de quimioterapia en el último mes de vida
- Presencia o no de indicadores de agresividad terapéutica

- Estado del paciente al final del estudio:
  - Vivo
  - Fallecido
  - Perdido
- Fecha *exitus*
- Fecha último contacto
- Lugar *exitus*:
  - Hospital agudos
  - Centro paliativos
  - Domicilio
- Causa *exitus*
- Registro de muerte tóxica

3.5.2. Datos de supervivencia

Los pacientes fueron seguidos hasta su fallecimiento. Definimos la supervivencia global (SG) como el tiempo desde el diagnóstico del cáncer hasta la muerte o censura por fecha de último contacto.

3.5.3. Datos hospitalarios

- Número de hospitalizaciones en el Servicio de Oncología
- Número de consultas médicas en el Servicio de Oncología
- Fecha última consulta en el Servicio de Oncología Médica
- Número de visitas a urgencias
- Fecha última visita a urgencias
- Remisión o no al Servicio de Cuidados Paliativos y fecha de inicio de la misma

3.5.4. Datos sociodemográficos

- Fecha nacimiento
- Género
- Lugar de residencia:
  - Zona urbana: paciente con lugar de residencia en Alcorcón.
  - Zona rural: paciente que vive en localidades próximas a Alcorcón.
- Constancia o no en historia clínica del conocimiento por parte del paciente de las posibilidades del tratamiento quimioterápico en porcentaje de respuesta
- Constancia o no de anotaciones en historia clínica de información al paciente sobre situación terminal
- Persona informada de situación terminal:
  - Paciente
  - Familiar
  - Ambos

3.5.5. Definiciones

3.5.5.1. Número líneas de quimioterapia

Se consideró como número de líneas de quimioterapia, el número total de esquemas de quimioterapia con intención paliativa, incluyendo las terapias antidiana y las terapias de mantenimiento.

No se consideraron líneas de quimioterapia, la hormonoterapia para enfermedad avanzada ni el tratamiento con radioterapia.

3.5.5.2. Tipo de respuesta

Los tipos de respuesta se recogieron en historia clínica de acuerdo al método RECIST,[100] método estándar que se usa para medir el modo en que un paciente de cáncer responde al tratamiento. Permite determinar si los tumores se reducen, permanecen igual o se agrandan.

Para cada línea de quimioterapia se registró, de acuerdo a lo recogido en la historia clínica, la respuesta en la primera evaluación del esquema y en la última evaluación, es decir, la respuesta definitiva, así como la fecha de ambas.

Los tipos de respuesta que un paciente puede tener son:

- ✓ Respuesta completa (RC): desaparición completa del cáncer o del tumor, no existiendo evidencias de la enfermedad. En caso de poderse determinar un marcador tumoral, el valor del mismo puede descender dentro del rango normal.
- ✓ Respuesta parcial (RP): el tamaño del tumor ha disminuido en respuesta al tratamiento pero la enfermedad sigue presente. En caso de poderse determinar un marcador tumoral, el valor del mismo puede haber descendido pero sigue evidenciando la enfermedad.
- ✓ Enfermedad estable (EE): tumor que no disminuye ni aumenta en grado o gravedad; el estado de la enfermedad no ha cambiado. En caso de poderse determinar un marcador tumoral, el valor del mismo no ha variado de manera significativa.
- ✓ Progresión de la enfermedad: el tumor ha crecido; la enfermedad ahora es mayor que antes del tratamiento. La prueba de marcadores tumorales, si corresponde, indica que el marcador tumoral ha aumentado.
- ✓ Respuesta desconocida: en caso de no existir registro de respuesta por parte del médico prescriptor en la historia clínica del paciente.

Para valorar la respuesta se pueden emplear 3 tipos de parámetros:

- Radiológicos: tras realización de TAC de control informado por el Servicio de Radiología.
- Bioquímicos: tras evaluación de los valores de los marcadores tumorales, en los tumores en que proceda.
- Clínicos: tras evaluación de los síntomas por parte del oncólogo prescriptor. Se emplea en casos en los que existe empeoramiento clínico del paciente y se habla de progresión clínica aunque no exista prueba radiológica o bioquímica de progresión.

3.5.5.3. Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son sustancias que suelen estar presentes en niveles elevados o alterados en las muestras de sangre o fluidos corporales en pacientes afectados por diferentes tipos de cáncer. Se detectan por métodos analíticos y sirven para la detección, diagnóstico y pronóstico de algunas neoplasias.

La determinación de los niveles de marcadores tumorales puede ayudar en el diagnóstico y evolución del cáncer pero siempre se debe asociar a otras exploraciones, ya que:

- ✓ El nivel de un marcador tumoral puede elevarse en personas sin patologías.
- ✓ El nivel de un marcador tumoral no se eleva en todas las personas con cáncer, especialmente en las etapas tempranas de la enfermedad.
- ✓ Muchos marcadores tumorales no son específicos de un tipo particular de cáncer; el nivel de un marcador tumoral puede aumentar como consecuencia de más de un tipo de cáncer.

Los marcadores tumorales considerados en nuestro estudio fueron los siguientes:

- Antígeno Carcinoembrionario (CEA): glicoproteína antigénica oncofetal que se eleva en los tumores derivados del endodermo, sobre todo en los carcinomas colorrectales, de estómago, de pulmón y de mama. Es un marcador muy heterogéneo y poco específico, pues también aumenta en tumores pancreáticos, hepatocarcinomas y en carcinomas de próstata, vejiga, endometrio y cuello uterino. El CEA tiene unos valores séricos normales inferiores a 5 ng/ml, y en fumadores de 5 a 10 ng/ml.
- CA 15-3: glicoproteína antigénica asociada a los tumores de mama (>50 U/ml), detectada a partir de 2 anticuerpos monoclonales diferentes. Además puede estar elevado en los cánceres de ovario, colorrectal y pulmonar. Es el marcador de elección en la monitorización terapéutica del cáncer de mama. El CA 15-3 tiene unos valores normales menores de 28 U/ml.
- Antígeno Prostático Específico (PSA): glicoproteína producida exclusivamente por las células epiteliales de la próstata y en pequeñas cantidades por otras glándulas. Esta glicoproteina se asocia con el cáncer de la próstata, aumentando su salida hacia el torrente sanguíneo a través de los vasos y tejidos linfáticos que pasan por la próstata. Los niveles normales de PSA dependen de la edad (40-49 años: 0,0-2,5 ng/ml; 50-59 años: 0,0-3,5 ng/ml; 60-69 años: 0,0-4,5 ng/ml; 70-79 años: 0,0-6,5 ng/ml). La elevación de este marcador puede ser debido a una infección, a una hipertrofia benigna de próstata o a un traumatismo de la misma. Lo más representativo para asociar el nivel de PSA y el cáncer de próstata es observar una elevación de 0,75 ng/ml o mayor en 1 año. También puede ser útil para observar la evolución del tratamiento del cáncer de próstata, ya que si el nivel se eleva tras una prostatectomía es indicativo de que persiste tejido maligno o una recurrencia del mismo.

- CA-125: glicoproteína antigénica secretada por las células tumorales epiteliales del ovario, descubierta por el desarrollo de un anticuerpo monoclonal. Su valor normal es inferior a 35 U/ml, mientras que en el cáncer de ovario los valores oscilan entre 65 y 100 U/ml. El CA-125 es un marcador de elección en tumores epiteliales de ovario (excepto mucinosos), y es utilizado como factor pronóstico en el cáncer de pulmón no microcítico.
- CA 19-9: antígeno carbohidrato, oligosacárido que en el adulto sano está presente en las glándulas bronquiales y salivares normales y en la próstata, teniendo unos niveles normales por debajo de 40 U/ml. También está en el meconio, por lo que se le considera como antígeno oncofetal. Su interés clínico reside en la monitorización del postoperatorio de cáncer colorrectal y pancreático y, en general, de carcinomas digestivos. Es menos sensible que el CEA pero más específico.

Para cada línea de quimioterapia administrada se registró el valor del marcador tumoral correspondiente al inicio y al final de cada esquema, sólo en los tumores en los que procedía el empleo de los mismos.

3.5.5.4. Estado general

El estado general de los pacientes se obtuvo de las historias clínicas de acuerdo a lo registrado por el médico prescriptor en cada una de las consultas médicas correspondientes, utilizando como herramienta la escala ECOG. Esta escala fue desarrollada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* en 1955. Fue diseñada para mejorar la evaluación de la eficacia del tratamiento en pruebas clínicas, basándose principalmente en la libertad de ejercer actividades de un paciente después del tratamiento.

Grado	Nivel de funcionalidad del paciente
0	Actividad normal, sin limitaciones.
1	Limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros.
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día.
3	Limitación en las actividades de autocuidado. Sintomático. Confinado a vida de cama-sillón más del 50% del día.
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Encamado la mayor parte del día.
5	*Exitus*

Tabla 6. Escala *Eastern Cooperative Oncology Group*[25]

Para nuestro estudio se recogió el ECOG al inicio de cada línea de quimioterapia y tras finalización de la última línea.

3.5.5.5. Indicación del régimen quimioterápico

El documento oficial de información de un medicamento es su ficha técnica, elaborada por la compañía farmacéutica que lo comercializa, una vez ha sido evaluada y aprobada por las Autoridades Sanitarias. La información que contiene debe ser congruente con los resultados de los estudios farmacológicos, clínicos y galénicos presentados en los documentos de registro. El uso de medicamentos bajo las condiciones que se describen en la ficha técnica asegura que su eficacia, seguridad y calidad han sido evaluadas científicamente.

No obstante, el uso de medicamentos en indicaciones y condiciones de uso diferentes a las reflejadas en la ficha técnica constituye una práctica habitual en determinadas especialidades médicas como la Oncología, entre otras.

Podemos encontrar las siguientes situaciones:

- Indicación aprobada: aquellas indicaciones que se encuentran recogidas en la ficha técnica del fármaco y que han sido autorizadas por las Agencias Nacionales (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS, en nuestro caso) o Europea (EMA), tras su evaluación.
- Uso compasivo de medicamentos en investigación (acceso expandido): se trata de medicamentos en investigación para pacientes que sufran una enfermedad grave para la que no existe tratamiento alternativo autorizado satisfactorio, o que no puedan entrar en un ensayo clínico.
- *Off-label* o uso fuera de ficha técnica: uso de medicamentos en situaciones diferentes a las autorizadas. Se pueden contemplar 3 situaciones diferentes:
    - Uso en una indicación totalmente distinta a la aprobada en ficha técnica.
    - Uso en la misma indicación aprobada pero en distintos subgrupos de pacientes (por ejemplo población pediátrica).
    - Uso en condiciones distintas, por ejemplo a mayor o menor dosis, una duración de tratamiento distinta, o por una vía de administración diferente de la autorizada.

  Los usos fuera de ficha técnica suelen estar justificados por el retraso entre la generación de evidencia y su traslación a la normativa legal, la exclusión de determinados grupos de pacientes de los ensayos clínicos (niños y mayores de 70 años), o el desinterés del fabricante en registrar la indicación por su escasa rentabilidad, bien porque el medicamento es antiguo y por tanto de bajo precio, o bien porque se va utilizar en muy pocos pacientes.
- Medicamento extranjero: uso de medicamentos autorizados en algún país de nuestro entorno pero no disponibles en España por motivos de índole empresarial o de mercado, que serán empleados en las indicaciones terapéuticas aprobadas en el país de origen.

- Ensayo clínico: se trata de estudios en los que se comparan, mediante medición de varios parámetros, los efectos de dos o más tratamientos o intervenciones terapéuticas en un grupo homogéneo de personas con una enfermedad o situación médica similar, con el objeto de detectar si uno de los tratamientos comparados es más o menos beneficioso que el otro.

Para cada línea de quimioterapia administrada se recogió el tipo de indicación de acuerdo a las autorizaciones de la época basándonos a la información recogida por el médico prescriptor y por el farmacéutico.

3.5.5.6. Indicadores de agresividad terapéutica

Se establecieron como indicadores de agresividad terapéutica o sobretratamiento la presencia de al menos uno de los siguientes eventos:

- Última dosis de quimioterapia recibida dentro de los 14 días antes de la muerte.
- Nuevo régimen de quimioterapia iniciado en los últimos 30 días antes de la muerte.
- Más de una visita al Servicio de Urgencias en el último mes antes de la muerte.
- Fallecimiento en hospital de agudos.

3.5.5.7. Fecha último contacto

Se creó el campo “Fecha Último Contacto” que hace referencia a la última fecha registrada del paciente, necesaria para la determinación de distintos parámetros. Se determina de la siguiente forma:

- En el caso de paciente fallecido en el que se conozca la fecha de la muerte, la fecha último contacto se consideró la fecha *exitus*.
- En el caso de paciente fallecido en el que se desconozca la fecha de *exitus*, la fecha último contacto se consideró la fecha de la última consulta, ingreso en urgencias, en planta de hospitalización o en cuidados paliativos, escogiendo la fecha del evento que se produzca más tarde en el tiempo.

- En el caso de paciente vivo, la fecha último contacto se consideró la fecha de la consulta más próxima a la fecha fin de estudio.

Se efectuó seguimiento de los pacientes hasta su fallecimiento. Para los pacientes perdidos en el seguimiento se hizo un intento de conocer su estado vital, así como la fecha y causa de fallecimiento, en caso de haberse producido, a través de la base de datos del Registro de Tumores de la región de Madrid y de la base de datos del registro civil de defunciones español, y si no hubo éxito, mediante llamada telefónica a familiares, utilizando el número proporcionado por el paciente al comienzo del estudio.

3.5.5.8. Causa exitus

Se creó el campo "Causa *exitus*" para recoger si el paciente fallece por el propio tumor, por una infección o por otra causa.

En caso de fallecimiento en hospital de agudos o paliativos, se recogió la causa de muerte registrada por el médico correspondiente.

En caso de fallecimiento en domicilio, y presencia de progresión tumoral en la última revisión hospitalaria, se registró tumor como causa de muerte.

3.5.5.9. Muerte tóxica

Se creó el campo "Muerte Tóxica" para recoger los casos de fallecimiento por toxicidad del tratamiento quimioterápico. Para considerar la muerte de un paciente como muerte tóxica se requirió el cumplimiento necesario de 2 condiciones:

- Presencia de grave nivel de toxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer
- Fallecimiento en el hospital

3.5.5.10. Información al paciente y/o familiares

Se valoró la existencia de datos en la historia clínica de información al paciente sobre la situación terminal, persona que recibía la información y si había constancia documental sobre información al paciente de los resultados de quimioterapia.

Se consideró paciente informado en el caso de encontrar anotaciones en la historia clínica del tipo “se informa de situación terminal” o “se informa de la no conveniencia de tratamiento oncológico activo”.

Se registró si la información se daba a la familia, al paciente o a ambos.

Se consideraron anotaciones en historia clínica sobre el deseo de recibir o no quimioterapia por parte del paciente, así como el conocimiento por parte del mismo de las posibilidades del tratamiento quimioterápico (en porcentaje de respuesta).

3.6. Análisis estadístico

Sobre la base de toda la muestra, se analizó el uso de los recursos sanitarios y la muerte por toxicidad en función de la edad, sexo, localización tumoral y el número de líneas de tratamiento.

Se realizó un análisis univariable mediante pruebas de chi-cuadrado de Pearson, la prueba no paramétrica de Mann Whitney U y pruebas de Kruskall Wallis.

Se estimó la supervivencia global (SG) por el método de Kaplan-Meier y se compararon por edad, género y localización tumoral mediante pruebas de log-rank.

Se utilizaron modelos generalizados mixtos para calcular la probabilidad de respuesta en función del número de líneas de quimioterapia (primera a tercera).

El *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC) se calcularon utilizando una estimación generalizada de la ecuación de análisis (GEE).

Sobre la muestra de pacientes fallecidos se evaluó el riesgo de haber recibido un tratamiento agresivo, nueva línea de tratamiento en el último mes o dosis de quimioterapia en los últimos 14 días antes de la muerte en función de la edad, el sexo y la localización tumoral utilizando modelos de regresión logística multivariante. También se

examinaron las diferencias en el uso de la asistencia sanitaria y las variables de mortalidad (es decir, número de visitas a urgencias, ingresos hospitalarios y visitas al médico, las muertes en hospital de agudos y muertes tóxicas) entre pacientes sobretratados y no sobretratados mediante pruebas de Mann Whitney U y chi-cuadrado Pearson.

Por último, se estudiaron las diferencias en supervivencia en función de la agresividad del tratamiento por medio de la prueba de Mann Whitney U y cuartil (mediana) de regresión. Se realizó un análisis de regresión multivariante para estimar las diferencias en la agresividad del tratamiento ajustado por sexo, edad, número de líneas de tratamiento y localización geográfica. Este análisis se estratificó por localización de la enfermedad. Descartamos el uso de métodos de análisis de supervivencia, como los modelos de regresión de Cox, ya que el tratamiento agresivo se define retrospectivamente desde el momento de la muerte. En esta muestra no había datos de pacientes censurados.

Los datos se presentan como frecuencias con porcentajes, medias con desviaciones estándar (DE), medianas y rangos intercuartílicos (IQR), y/o OR con sus correspondientes IC del 95%, según el caso, sobre la base de la distribución y el tipo de análisis de datos. Los datos fueron analizados mediante los programas estadísitcos SPSS versión 17.0 y Stata versión 13. Todas las pruebas fueron de dos colas y la significación estadística se definió como un valor de $p < 0,05$.

3.7. Consideraciones éticas

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

La protección de datos de carácter personal de los pacientes se realizó conforme a la Ley Orgánica 15/1999.

RESULTADOS

4. Resultados

4.1. Análisis de datos demográficos y de tratamiento de la población de estudio.

El estudio incluyó un total de 500 pacientes, de los cuales 336 fueron hombres y 164 mujeres, con diagnóstico de enfermedad oncológica avanzada, seguidos en la Unidad de Oncología Médica del HUFA. Estos pacientes habían recibido tratamiento quimio-terápico paliativo entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de julio de 2012.

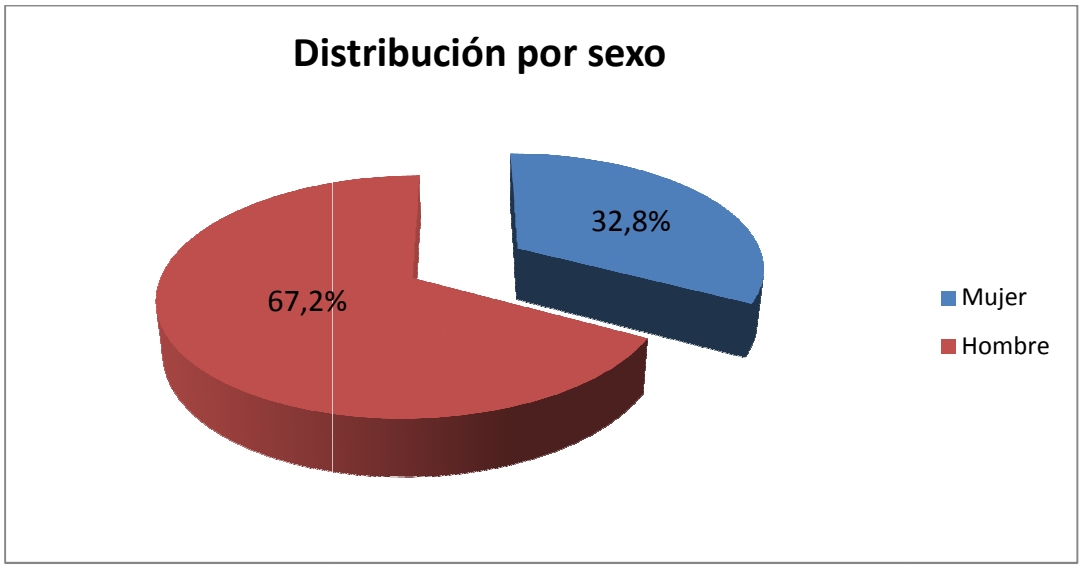

Figura 2: Distribución de pacientes por sexo

La mediana de edad de los pacientes fue de 67 años (IQR: 59-73). Si nos centramos en la localización tumoral, la mediana de edad de las pacientes con cáncer de mama fue de 58 años, de ovario 68 años, de páncreas 67 años, de próstata 71 años, de pulmón 66 años y de vejiga 67.

La mediana de seguimiento fue de 43,5 semanas o 305 días con un rango de 3 - 2.142 días. Ningún paciente fue excluido, pero 3 pacientes se perdieron durante el seguimiento.

Las principales características basales de los pacientes del estudio se muestran en la tabla 7.

Grupos	Incluidos	Fallecidos (%)		Líneas de tratamiento (mediana)		Ciclos de Quimioterapia (mediana)		1 línea	2-3 Líneas	≥4 líneas	
<50	32 (6,4)	19 (59,4)		2 (1-12)		9 (1-49)		8 (25)	17 (53,1)	7 (21,9)	
50-70	301 (60,2)	261 (87,6)	p<0,001	2 (1-9)	0,001	7 (1-67)	0,001	117 (38,9)	131 (43,5)	53 (17,6)	0,004
>70	167 (33,4)	144 (86,2)		1 (1-7)		6 (1-48)		91 (54,5)	56 (33,5)	20 (12)	
Hombres	336 (67,2)	312 (93,1)		2 (1-8)	0,001	6 (1-40)	0,001	159 (47,3)	134 (39,9)	43 (12,8)	0,005
Mujeres	164 (32,8)	112 (69,1)	0,001	2 (1-12)		9 (1-67)		57 (34,8)	70 (42,7)	37 (22,6)	
Mama	50 (10)	25 (50,0)		2 (1-9)		10 (2-67)		16 (32)	22 (44)	12 (24)	
Ovario	36 (7,2)	20 (55,6)		3 (1-12)		11,5 (1-49)		4 (11,1)	15 (41,7)	17 (47,2)	
Páncreas	49 (9,8)	47 (95,9)	0,001	1 (1-3)	<0,001	5 (1-40)		31 (63,3)	18 (36,7)		<0,001
Próstata	44 (8,8)	40 (90,9)		3 (1-7)		12 (1-40)		15 (34,1)	16 (36,4)	13 (29,5)	
Pulmón	269 (53,8)	250 (92,9)		2 (1-8)		6 (1-62)		125 (46,5)	113 (42)	31 (11,5)	
Vejiga	52 (10,4)	42 (80,8)		2 (1-7)		8,5 (1-31)		25 (48,1)	20 (38,5)	7 (13,5)	

Tabla 7. Datos demográficos y de tratamiento.

La localización tumoral más frecuente fue el pulmón con 269 pacientes (53,8% del total), seguido de la vejiga con 52 pacientes (10,4%), mama con 50 pacientes (10%), páncreas con 49 pacientes (9,8%), próstata con 44 pacientes (8,8%) y ovario con 36 pacientes (7,2%).

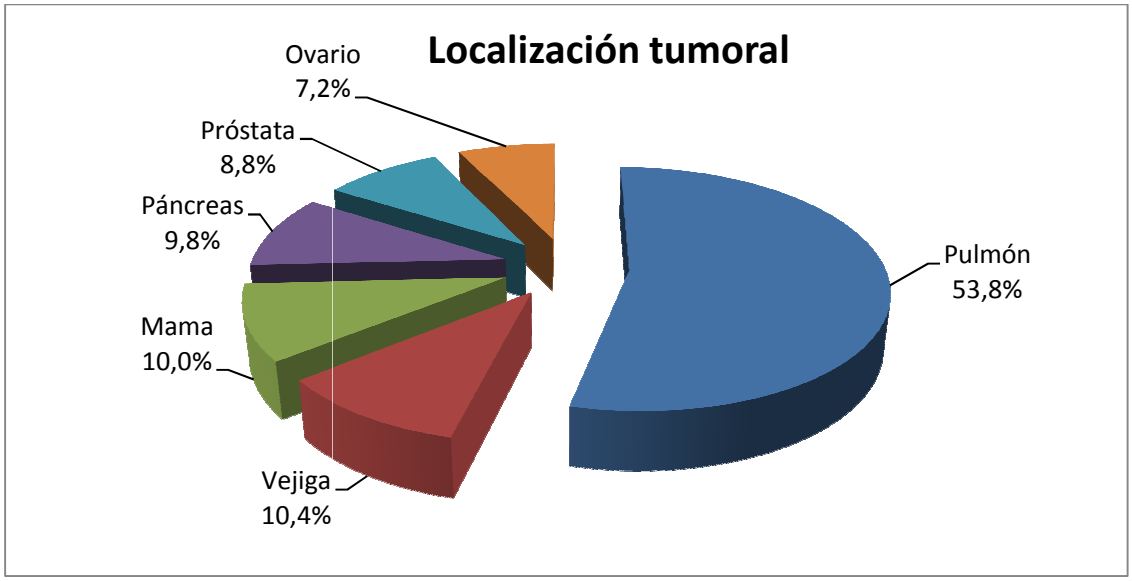

Figura 3: Distribución de pacientes por localización tumoral

Si analizamos la administración de quimioterapia en función de la edad, vemos que los pacientes mayores de setenta años recibieron menos ciclos de quimioterapia que los pacientes más jóvenes (p <0,001). Más de la mitad de los pacientes mayores de 70 años de edad (54,5%) recibieron sólo 1 línea de quimioterapia frente al 25% de los pacientes menores de 50 años.

La mediana del número de ciclos de quimioterapia administrados para la muestra global fue de 7 (rango 1-67). Para los tres principales grupos de edad, ≤ 50, 51-70 y >70, las medianas de número de ciclos fueron las siguientes: 9, 7 y 6 ciclos, respectivamente (p <0,001). Hubo un total de 58 pacientes (12%) que sólo pudieron recibir un ciclo de tratamiento. En este grupo de pacientes el estado general es muy variable: ninguno con ECOG 0, 27 con ECOG 1, 18 con ECOG 2, 6 con ECOG 3, y 1 con ECOG 4. Estos 58 pacientes también presentaron diferencias en cuanto a localización

tumoral, de 0% entre los casos de cáncer de mama a 24% entre los pacientes con cáncer de páncreas.

La mediana de líneas de quimioterapia recibidas fue de 2 (rango 1-12). El 43% de los pacientes recibieron sólo un régimen y el 15,8% recibieron 4 o más regímenes. Por localización tumoral cabe destacar que el 63% de los pacientes con cáncer pancreático recibieron solo un régimen de quimioterapia y en ningún caso 4 o más; mientras que en cáncer de ovario ocurre justo lo contrario, es el tipo de tumor en el que el porcentaje de pacientes con una sola línea es más bajo (11,1%) mientras que el de 4 líneas o más es el más elevado (47,2%).

En el momento del análisis, del total de 500 pacientes incluidos en el estudio, 424 pacientes (85%) habían fallecido. De acuerdo a la localización tumoral habían fallecido 25 pacientes con cáncer de mama (50%), 20 con cáncer de ovario (55,6%), 47 con cáncer de páncreas (95,9%), 40 con cáncer próstata (90,9%), 250 con cáncer de pulmón (92,9%) y 42 con cáncer de vejiga (80,8%).

4.2. Análisis de la toxicidad asociada al uso de quimioterapia

En nuestro estudio se registró la administración de un total de 1131 líneas de quimioterapia. En el 95,2% de los regímenes terapéuticos administrados aparecieron efectos adversos asociados a la quimioterapia. No obstante, se requirió reducción de dosis de quimioterapia en el 25% de las líneas, con una reducción de la dosis media del 20%. Si nos centramos en las distintas localizaciones tumorales incluidas en el estudio:

- ✓ Cáncer de mama: las 50 pacientes incluidas recibieron un total de 135 líneas de quimioterapia, requiriendo reducción de dosis en el 33,3%, con una reducción de dosis media del 30%. Los regímenes que ocasionaron reducción de dosis por toxicidad con mayor frecuencia fueron los que contenían:

- Capecitabina en monoterapia o asociada a otro agente quimioterápico (28,9% de los casos de reducción): los motivos de reducción de dosis fueron fundamentalmente dermatológicos y gastrointestinales.

- Docetaxel en monoterapia o asociado a otros agentes (26,7%): toxicidad hematológica y astenia intensa como principales causas de reducción de dosis.

✓ Cáncer de ovario: las 36 pacientes con cáncer de ovario recibieron un total de 150 líneas, requiriendo reducción de dosis en el 15,3% de las mismas, con una reducción media del 40%. Los regímenes que ocasionaron reducción de dosis en mayor proporción fueron los compuestos por:

- Doxorrubicina liposomal pegilada (34,8% de las reducciones): destacan como principales efectos adversos responsables de la reducción de dosis, la toxicidad dermatológica tipo eritrodisestesia palmoplantar (grados I-III), así como las molestias abdominales y las alteraciones de las células sanguíneas tipo anemia y neutropenia.

- Paclitaxel asociado a carboplatino (30,4%): la reducción de dosis se debió fundamentalmente a la neurotoxicidad, las alteraciones del ritmo intestinal y la reducción del recuento de células sanguíneas, con 3 casos de reducción por pancitopenia.

✓ Cáncer de páncreas: los 49 pacientes recibieron un total de 71 líneas de quimioterapia, requiriendo reducción de dosis en el 15,5% de las mismas, con una reducción de dosis media del 30%. Los fármacos responsables de la reducción con mayor frecuencia fueron:

- Capecitabina: en monoterapia o en asociación (27,3%): a destacar la toxicidad dermatológica y la astenia intensa como motivos de reducción.

- Erlotinib asociado a gemcitabina (27,3%): como principales causas de reducción de erlotinib se encontraron el rash acneiforme y la alteración del ritmo intestinal con episodios de diarrea franca.

✓ Cáncer de próstata: los 44 pacientes incluidos en el estudio recibieron un total de 118 líneas de quimioterapia, requiriendo reducción de dosis en el 19,5% de las mismas, con una reducción de dosis media del 40%. Los fármacos cuya dosis se redujo con mayor frecuencia fueron:

- Docetaxel (69,6% de las reducciones): cabe destacar como motivo de reducción de dosis la anemia, neutropenia (en dos casos grado IV), trombopenia, alteraciones gastrointestinales (diarreas grado II-III) y mucositis.

- Cabacitaxel (17,4%): a destacar las alteraciones del recuento hematológico tipo anemia y neutropenia.

✓ Cáncer de pulmón: los 269 pacientes incluidos recibieron un total de 550 líneas de quimioterapia, requiriéndose reducción de dosis en el 25,8% de las mismas, con una reducción de dosis media del 25%. Las reducciones de dosis se produjeron más frecuentemente con los siguientes regímenes quimioterápicos:

- Paclitaxel-carboplatino (16,2%): la reducción de dosis se produjo fundamentalmente por neurotoxicidad (parestesias grado I-III), dolores articulares y astenia intensa.

- Carboplatino-gemcitabina (12%): a destacar las alteraciones hematológicas (anemia, neutropenia, trombopenia).
- Cisplatino-gemcitabina (11,3%): los principales motivos de reducción de dosis fueron la toxicidad hematológica en grado importante en la mayoría de los casos, así como la emesis (grados II-IV).

✓ Cáncer de vejiga: los 52 pacientes recibieron un total de 107 líneas de quimioterapia, requiriéndose reducción de dosis en el 35,5% de las mismas, con una reducción de dosis media del 25%. Las reducciones de dosis se produjeron más frecuentemente con los siguientes regímenes quimioterápicos:

- Cisplatino-gemcitabina (29% de las reducciones): destacan como principales causas de reducción las alteraciones de células sanguíneas anemia (grado II-III), neutropenia (2 casos por neutropenia febril grado IV) y trombopenia (grado II-III).
- Carboplatino-gemcitabina (26,3%): cabe destacar la mala tolerancia hematológica como principal motivo de reducción de dosis, con 5 casos de pancitopenia.
- Vinflunina (15,8%): como principales efectos adversos la neurotoxicidad y la aparición de síntomas durante la infusión del fármaco (edemas, flebitis).

4.3. Principales motivos de suspensión de la quimioterapia

El principal motivo de suspensión de los regímenes de quimioterapia fue la progresión tumoral en el 64% de los casos. A pesar de que la toxicidad apareció en prácticamente la totalidad de las líneas de quimioterapia administradas, el desarrollo de efectos adversos sólo fue motivo de suspensión en el 8,5% de los casos.

Los principales motivos de suspensión en función de la localización tumoral se recogen en la tabla 8.

Localización tumoral	Causas de suspensión tratamiento quimioterápico (%)		
	Progresión tumoral	Toxicidad	Paso a seguimiento
Mama	48,9%	13,3%	13,3%
Ovario	48%	14,7%	22,6%
Páncreas	87,3%	2,8%	7%
Próstata	78%	3,4%	15,3%
Pulmón	66,4%	6,36%	18,5%
Vejiga	61,7%	14%	7,5%

Tabla 8. Causas más frecuentes de suspensión de tratamiento quimioterápico.

Otras causas de interrupción de las terapias antitumorales recogidas fueron (<5%): deseo de descanso terapéutico por parte del paciente, existencia de nuevas opciones de tratamiento consideradas más adecuadas por parte del oncólogo prescriptor, intervenciones quirúrgicas próximas, así como, la ausencia de respuesta al tratamiento en pacientes con importante deterioro clínico. Entre las pacientes con cáncer de ovario merece especial mención como motivo de suspensión el desabastecimiento de un fármaco por parte del laboratorio farmacéutico proveedor que ocasionó la interrupción de un determinado régimen de quimioterapia en 2 de las 20 pacientes que recibieron esta terapia. Cabe indicar que el paso de tratamiento activo a seguimiento puede ser en situación de respuesta completa, respuesta parcial, estabilidad de la enfermedad o ausencia de beneficio de la quimioterapia, pudiendo finalizar en progresión de la enfermedad, no habiendo sido ésta la causa de la suspensión de la terapia.

4.4. Uso de terapias de soporte

Durante el tiempo de estudio, de los 500 pacientes incluidos, 115 (23%) requirieron *tratamiento de soporte con factores estimulantes de colonias* (filgrastim) en al menos una de sus líneas de tratamiento quimioterápico. La prescripción de filgrastim para el tratamiento de la neutropenia fue necesaria en el 21,8% de las líneas de quimioterapia. Si analizamos por localización tumoral este porcentaje es del 36,3% en cáncer de mama, 18,7% en ovario, 8,5% en páncreas, 14,4% en próstata, 18,7% en pulmón y 31,8% en vejiga. En el caso del cáncer de mama los esquemas basados en docetaxel fueron los que requirieron soporte con filgrastim con mayor frecuencia (53%), mientras que en el cáncer de vejiga fue el esquema carboplatino-gemcitabina (41,2%).

Entre el primer y el último ciclo de tratamiento recibido, el 47% de los pacientes mostró una reducción igual o mayor a 2 gramos de hemoglobina, no obstante, sólo requirió *tratamiento de soporte con eritropoyetina* un 13,4% de los pacientes en al menos una de las líneas de quimioterapia recibidas. Si analizamos por localización tumoral estos porcentajes son del 10% en cáncer de mama, 19,4% en ovario, 8,2% en páncreas, 18,2% en próstata, 17,1% en pulmón y 36,5% en vejiga. Si nos centramos en el cáncer de vejiga, de los regímenes terapéuticos que produjeron la necesidad de prescripción de eritropoyetina por anemia, el 50% se debió a la combinación carboplatino-gemcitabina.

4.5. Análisis del uso de recursos sanitarios

El análisis del uso de recursos sanitarios se muestra en la tabla 9.

Grupos	*Ingresos Hospitalarios (mediana)*		*Consultas (mediana)*		*Visitas Urgencias (mediana)*		*Remitidos a Cuidados Paliativos*		*Muerte tóxica (%)*	
<50	2 (0-8)		19 (0-105)		3 (0-17)		8 (32)		1 (5,3)	
50-70	2 (0-9)	0,513	15 (0-137)	0,578	3 (0-42)	0,421	112 (40,4)	0,028	18 (6,9)	0,852
>70	2 (0-14)		14 (0-86)		3 (0-21)		79 (52,3)		8 (5,6)	
Hombres	2 (0-14)	0,55	12 (0-66)	0,001	3 (0-24)	0,546	146 (46,2)	0,139	23 (7,4)	0,158
Mujeres	2 (0-9)		20 (0-137)		3 (0-42)		53 (38,7)		4 (3,6)	
Mama	1 (0-7)		25,5 (3-97)		2 (0-42)		16 (35,6)			
Ovario	3 (0-9)		29 (0-105)		3 (0-17)		7 (19,4)			
Páncreas	2 (0-6)	0,001	14 (1-58)	0,001	3 (0-12)	0,198	30 (61,2)	0,008	1 (2,1)	0,347
Próstata	2 (0-14)		18 (1-66)		4 (0-14)		25 (62,5)		4 (10)	
Pulmón	1 (0-9)		12 (0-137)		2 (0-24)		101 (39,5)		20 (8)	
Vejiga	2 (0-8)		16 (0-59)		3 (0-10)		20 (46,5)		2 (4,8)	

Tabla 9. Uso de recursos hospitalarios.

La mediana global del número de visitas a urgencias fue de 3, destacando como localización tumoral con mayor mediana de número de visitas a Urgencias el cáncer de próstata. La mediana del número de ingresos hospitalarios fue de 2, siendo el cáncer de ovario la localización tumoral con una mediana de ingresos más elevada, así como con mayor mediana de consultas al Servicio de Oncología Médica.

El 40% de los pacientes fue remitido al Servicio de Cuidados Paliativos domiciliarios. En función de la localización tumoral estos porcentajes oscilan entre el 19,4% de ovario y el 61,2% y 62,5% para páncreas y próstata, respectivamente.

Se describieron 27 casos de *muerte tóxica* (6,37%), no describiéndose ningún caso entre las pacientes con cáncer de mama y ovario, en el 2,1% de los pacientes con cáncer de páncreas, 4,8% de vejiga, 8% de pulmón y en el 10% de los pacientes con cáncer de próstata, respectivamente. En todos los casos los pacientes habían recibido quimioterapia en los últimos 15 días antes de la muerte, presentando toxicidad severa que requirió ingreso hospitalario con posterior fallecimiento en hospital de agudos. La principal causa de muerte asociada a toxicidad, en el 74% de los casos, fue el desarrollo de infecciones como consecuencia de la neutropenia post-quimioterapia. En cuanto al manejo terapéutico de estos pacientes, recibieron una mediana de 4 ciclos y de 1 línea de tratamiento. En contraste con los pacientes que fallecieron por causa distinta a la muerte tóxica, que recibieron una mediana de 7 ciclos y de 2 líneas de tratamiento.

De los 424 pacientes fallecidos, el 33% (140 pacientes) fallecieron en su domicilio, el 14,9% (63 pacientes) en un Centro de Cuidados Paliativos, mientras que el 52,1% (221 pacientes) fallecieron en un hospital de agudos. Por localización tumoral, el porcentaje de pacientes fallecidos en hospital de agudos es del 32% de las pacientes con cáncer de mama, 50% con cáncer de ovario, 59,6% de páncreas, 37,5% de próstata, 55,6% de pulmón y 50% de los pacientes con cáncer de vejiga, respectivamente.

4.6. Principales causas de exitus

El 85,4% de los pacientes falleció a causa de la progresión del tumor, el 13% falleció como consecuencia de una infección y el 1,6% por causa distinta a las dos anteriores. Las causas que ocasionaron el fallecimiento de este 1,6% (7 pacientes) fueron: 2 pacientes por reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) de base, 2 pacientes fallecieron por episodio de tromboembolismo pulmonar, 1 paciente falleció a consecuencia de un ictus, 1 paciente tras sufrir un derrame pleural y en el último caso, se recoge en la historia clínica como causa de la muerte probable infarto del tronco cerebral *versus* posible intoxicación por opioides.

4.7. Información al paciente

En cuanto a la información emitida por parte del médico prescriptor, en el 54% de las historias clínicas encontramos evidencia escrita de que los pacientes habían sido informados acerca de su situación terminal, así como de la no existencia de posibilidades de tratamiento activo para su enfermedad tumoral. Por localización tumoral este porcentaje oscila entre el 34% para las pacientes con cáncer de mama y el 76% para los pacientes con cáncer de páncreas. Esta información fue facilitada en la gran mayoría de los casos a los familiares del paciente (88,2% de los casos).

Si nos centramos en la variable sobretratamiento, los pacientes que habían sido tratados de forma agresiva tenían más probabilidades de haber sido informados sobre la terminalidad de su situación. El porcentaje de pacientes informados fue del 80,7% entre los manejados de forma agresiva frente al 41,1% de los pacientes no sobretratados ($p<0,001$).

4.8. Análisis de la efectividad de los tratamientos quimioterápicos

Analizando la efectividad observamos que la tasa de respuesta al tratamiento (respuesta completa + respuesta parcial) disminuyó significativamente a medida que el número de líneas de tratamiento administradas aumentó, como se recoge en tabla 10.

Localización Tumoral	Línea de Tratamiento	N (%) respuesta (RC+RP)	Modelos lineales generalizados		
			Comparación	OR (CI95%)	p-valor
Mama	Primera	22 (46,8%)	Tercera vs primera	3,1 (0,95-9,9)	0,060
	Segunda	13 (38,2%)	Tercera vs segunda	2,2 (0,68-6,9)	0,190
	Tercera	4 (22,2%)	Segunda vs primera	1,4 (0,65-3,1)	0,381
Ovario	Primera	29 (82,9%)	Tercera vs primera	4,8 (1,59-14,7)	0,005
	Segunda	16 (53,3%)	Tercera vs segunda	1,1 (0,41-3,2)	0,800
	Tercera	10 (50%)	Segunda vs primera	4,2 (1,46-12,2)	0,008
Páncreas	Primera	5 (10,6%)	Tercera vs segunda	1,9 (0,2-17,8)	0,572
	Segunda	1 (5,9%)			
Próstata	Primera	19 (46,3%)	Tercera vs primera	9,1 (1,84-44,8)	0,007
	Segunda	5 (17,2%)	Tercera vs segunda	2,2 (0,46-10,5)	0,328
	Tercera	2 (8,7%)	Segunda vs primera	4,1 (1,29-13,3)	0,017
Pulmón	Primera	108 (41,9%)	Tercera vs primera	7,1 (3,01-16,7)	0,000
	Segunda	32 (22,5%)	Tercera vs segunda	2,9 (1,1-7,4)	0,030
	Tercera	6 (9,2%)	Segunda vs primera	4 (1,54-4)	0,000
Vejiga	Primera	20 (40,8%)	Tercera vs primera	3,4 (0,78-15,3)	0,104
	Segunda	9 (34,6%)	Tercera vs segunda	2,6 (0,55-12,7)	0,225
	Tercera	2 (16,7%)	Segunda vs primera	1,3 (0,51-3,3)	0,580
Global	Primera	203 (42,6%)	Tercera vs primera	3,6 (2,31-5,7)	0,000
	Segunda	76 (27,3%)	Tercera vs segunda	1,8 (1,14-3)	0,012
	Tercera	24 (16,9%)	Segunda vs primera	2 (1,45-2,7)	0,000

Tabla 10. Tasa de respuesta y odds ratio en sucesivas líneas de tratamiento.

El análisis global muestra que la tasa de respuesta fue menor para la segunda línea frente a la primera línea (OR=2,00; IC 95%: 1,45 a 2,70; p<0,001), así como, menor para la tercera línea frente a la segunda (OR=1,80 IC95%: 1,14 a 3,00; p=0.012) y la tercera frente a la primera (OR=3,6 IC 95%: 2,31 a 5,7; p<0,001). Es decir, es 2 veces menos probable obtener una respuesta al tratamiento quimioterápico en segunda línea que en primera; 1,8 veces menos probable en tercera que en segunda; y 3,6 veces menos probable en tercera que en primera. Analizando por tumores este efecto es

especialmente notable en el cáncer de pulmón, ovario y próstata, alcanzando significación estadística.

4.9. Indicación del tratamiento quimioterápico

En el ámbito de la indicación de los tratamientos quimioterápicos utilizados, de los 1131 regímenes de tratamiento administrados, 1007 regímenes (89%) se utilizaron bajo indicación terapéutica aprobada, 55 (4,9%) como parte de un ensayo clínico, 67 (5,9%) fuera de indicación (*off-label*), 2 (<0,1%) en situación de acceso expandido y en 1 caso (<0,1%) esta información no está disponible. El uso de líneas de quimioterapia en situación distinta a la indicación aprobada en ficha técnica fue más frecuente en los tratamientos utilizados para el cáncer de páncreas (23,9%) y de vejiga (16,8%). Si analizamos la eficacia de utilizar terapias con indicación aprobada frente a tratamientos en el resto de situaciones observamos lo siguiente:

- ✓ Primera respuesta valorada al régimen quimioterápico:
  - Indicación aprobada: se observó RC en el 1,5% de los casos, RP 29,6%, EE 19,7% y progresión en el 44,7%.
  - Resto situaciones: RC en el 0,8% de los casos, RP 26,8%, EE 22,8% y progresión en el 48%.
- ✓ Última respuesta o respuesta definitiva valorada al régimen terapéutico:
  - Indicación aprobada: se observó RC en el 2,1% de los casos, RP 4,6%, EE 9,5% y progresión en el 29,6%.
  - Resto situaciones: RC en el 2,4% de los casos, RP 4,06%, EE 6,5% y progresión en el 38,2%.

4.10. Análisis de sobretratamiento o agresividad terapéutica

Entre los pacientes fallecidos, el 79% (IC95%: 75%-83%) recibieron tratamiento activo contra el cáncer en los últimos 6 meses antes de la muerte. El 30% de los pacientes recibió la última dosis de tratamiento en el último mes de vida, siendo un 16% de las pacientes con cáncer de mama, 50% con cáncer de ovario, 27,7% de páncreas, 40% de próstata, 29,2% de pulmón y 26,2% de vejiga, respectivamente.

Los resultados obtenidos en cuanto a criterios de agresividad terapéutica se recogen en la tabla 11.

		>1 visita a Urgencias en el último mes		*Exitus* en hospital de agudos		Inicio de esquema Quimioterapia últimos 30 días		Dosis Qt en los últimos 14 días		Paciente manejado agresivamente	
<50	19	5 (26,3)	0,512	10 (52,6)	0,589	3 (15,8)	0,297	4 (21,1)	0,465	13 (68,4)	0,27
50-70	261	48 (18,4)		137 (52,5)		42 (16,1)		43 (16,5)		155 (59,4)	
>70	144	32 (22,2)		68 (47,2)		15 (10,4)		18 (12,5)		76 (52,8)	
Hombres	312	63 (20,2)	0,901	159 (51)	0,861	47 (15,1)	0,232	48 (15,4)	0,547	180 (57,7)	0,503
Mujeres	112	22 (19,6)		56 (50)		13 (11,6)		17 (15,2)		64 (57,1)	
1 línea	192	36 (18,8)	0,323	100 (52,1)	0,815	27 (14,1)	0,945	33 (17,2)	0,464	115 (59,9)	0,544
2-3 líneas	172	40 (23,3)		84 (48,8)		26 (15)		22 (12,7)		94 (54,3)	
>3 líneas	60	9 (15)		31 (51,7)		7 (11,9)		10 (16,9)		35 (59,3)	
Mama	25	5 (20)	0,396	7 (28)	0,078	2 (8)	0,69	3 (12)	0,99	10 (40)	0,074
Ovario	20	6 (30)		10 (50)		4 (20)		4 (20)		14 (70)	
Páncreas	47	11 (23,4)		27 (57,4)		4 (8,5)		7 (14,9)		29 (61,7)	
Próstata	40	4 (10)		15 (37,5)		5 (12,5)		6 (15)		17 (42,5)	
Pulmón	40	53 (21,2)		15 (37,5)		39 (15,6)		39 (15,6)		152 (60,8)	
Vejiga	42	6 (14,3)		21 (50)		6 (14,3)		6 (14,3)		22 (52,4)	
Total	424	85 (20)		215 (50,7)		60 (14,2)		65 (15,3)		244 (57,5)	

Tabla 11. Criterios de agresividad terapéutica (cálculos sobre pacientes fallecidos). Manejo agresivo definido como la presencia de uno o más criterios de agresividad.

En base a los criterios establecidos como indicadores de agresividad terapéutica en nuestro estudio, se identificó al menos un indicador de sobretratamiento en el 57,5% de los pacientes fallecidos (IC95%: 53%-62%). Por localización tumoral, cabe destacar que la presencia de al menos un indicador se dio en el 40% de las pacientes con cáncer de mama, ascendiendo este porcentaje hasta el 70% en el caso del cáncer de ovario.

Una notable proporción de los pacientes fallecidos (20%) había acudido al Servicio de Urgencias en más de una ocasión en el último mes de vida. Por localización tumoral son destacables los porcentajes de ovario y páncreas con un 30% y un 23,4% de los casos, respectivamente.

En concreto, el 14,2% de los pacientes (IC95%: 11% -18%) había iniciado una nueva línea de quimioterapia en el último mes antes de la muerte y el 15,3% (IC95%: 12%-19%) había recibido una dosis de quimioterapia en los últimos 14 días de vida. Aunque no se muestre en la tabla, cabe destacar que en los últimos 7 días antes de fallecer 30 pacientes habían recibido una dosis de quimioterapia, de hecho 4 pacientes fallecieron el mismo día que recibieron esta dosis y otros 4 el día posterior a la administración.

La mediana de tiempo entre la última dosis de quimioterapia y la fecha del último contacto o la muerte del paciente fue de 59 días totales. Específicamente de acuerdo a la localización tumoral esta mediana es de 50 días para los tumores de mama, 30,5 días para ovario, 54 días para los tumores pancreáticos, 42,5 días para próstata, 65 días para pulmón y 58 días para vejiga.

Aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en función de la edad, el género, o el número de líneas de quimioterapia en cuanto al riesgo de sufrir agresividad terapéutica, el sobretratamiento fue más común en las pacientes con cáncer de ovario (70%) y de páncreas (61,7%) que en mama (40%) y próstata

(42,5%). Sin embargo, las diferencias en función de la localización tumoral no fueron estadísticamente significativas cuando se ajusta por variables relevantes (p=0,074).

El indicador más común de agresividad terapéutica en estos pacientes fue el fallecimiento en un hospital de agudos (50,7%), seguido de la asistencia en más de una ocasión al servicio de Urgencias en el último mes de vida (20%), haber recibido una dosis de quimioterapia en los últimos 14 días (15,3%) y finalmente, haber recibido un nuevo régimen de quimioterapia en el último mes antes del fallecimiento (14,2%).

La tabla 12 muestra las diferencias en cuanto al uso de recursos sanitarios entre los pacientes sobretratados y los no sobretratados.

Paciente manejado agresivamente	*Mediana Nº ingresos (rango)*	*Mediana Nº consultas (rango)*	*Mediana Visitas a Urgencias (rango)*	*Mediana nº líneas (rango)*	*Mediana nº ciclos (rango)*	*Remitidos Cuidados Paliativos (%)*	*Informados sobre Situación Terminal (%)*
No	1 (0-14)	15 (0-88)	2 (0-14)	2 (1-9)	6,5 (10-49)	60 (21,1)	74 (41,1)
Sí	2 (0-9)	11 (0-137)	3 (0-42)	3 (1-10)	6 (1-67)	135 (75)	197 (80,7)
Total	2 (0-14)	15 (0-137)	3 (0-42)	2 (1-12)	7 (1-67)	199 (43,9)	271 (64)
p-valor	*0,022*	*0,02*	*0,103*	*0,488*	*0,047*	*<0,001*	*<0,001*

Tabla 12. Manejo según agresividad terapéutica (sobre pacientes fallecidos).

La mediana del número de ciclos de quimioterapia, las hospitalizaciones y las consultas fueron significativamente diferentes entre estos dos grupos. Los pacientes que habían sido tratados de forma agresiva tenían más probabilidades de haber sido remitidos a Cuidados Paliativos, así como de haber sido informados sobre su situación terminal. Sin embargo no se alcanzó la significación estadística en el número de líneas de tratamiento y las visitas al Servicio de Urgencias entre ambos grupos.

4.11. Análisis de la supervivencia

En cuanto al análisis de la supervivencia, como se recoge en la tabla 13, la mediana de supervivencia global a los 12, 18 y 24 meses fue de 45% (IC95%: 40,5-49,3), 32% (IC95%: 27,9-36,2) y 23,3% (IC95%: 19,6-27,2), respectivamente.

		6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	**Mediana IC95%	test log Rank
Global		68,4 (64,1-72,3)	45 (40,5-49,3)	32 (27,9-36,2)	23,3 (19,6-27,2)	44,6 (40,3-51,1)	
Edad	<50	84,4 (66,5-93,2)	74,4 (55,2-86,3)	60,2 (40,5-75,2)	53,1 (33,8-69,1)	122 (60,6-207,3)	0,0033
	50-70	65,9 (60,3-71)	41,4 (35,7-47)	29,9 (24,8-35,2)	21,2 (16,7-26,1)	43,4 (35,3-48,6)	
	>70	69,8 (62,2-76,2)	4,.9 (38,2-53,3)	30,6 (23,7-37,8)	21,9 (15,5-28,5)	44 (37,1-53,4)	
Sexo	Hombre	63,5 (58,1-68,4)	36,9 (31,7-42)	23,9 (19,5-28,6)	15,1 (11,6-19,4)	38,7 (32,9-43,4)	<0,001
	Mujer	78,5 (71,3-84)	62,3 (54,2-69,3)	49,5 (41,4-57,1)	41,2 (33,3-48,9)	76,7 (60,6-91,4)	
Localización	Mama	93,9 (82,3-98)	80,6 (66-89,4)	64,7 (48,9-76,7)	57,8 (42-70,7)	140,7 (76,7-250,4)	<0,001
	Ovario	88,9 (73,1-95,7)	77,1 (59,3-87,9)	64,3 (45,5-78)	61 (42,3-75,3)	136,3 (61,6-229,9)	
	Páncreas	51 (36,4-63,9)	28,6 (16,8-41,5)	14,2 (6,3-25,5)	4,1 (0,5-15)	26 (19,7-32,9)	
	Próstata	72,1 (56,2-83,1)	60,5 (44,4-73,3)	41,9 (27,1-56)	27,2 (14,9-41,1)	69 (43,1-91,6)	
	Pulmón	63,5 (57,4-68,9)	36,8 (31,1-42,6)	25,1 (20,1-30,5)	15,8 (11,7-20,5)	37,7 (33,1-44)	
	Vejiga	68,8 (54,3-79,6)	35,4 (22,7-48,4)	25,6 (14,6-38)	21,6 (11,6-33,7)	40,1 (29,7-50,9)	
Líneas*	1 línea	54,2 (48,2 – 60,9)	24,9 (19,5 – 31,7)	12,8 (8,9 – 18,3)	6,8 (4,3 - 11)	28,7 (25,3 – 33,9)	
	2-3 líneas	76,4 (72,4 – 80,7)	54,3 (49 – 60,2)	40,5 (35 – 46,9)	30,8 (25,5 – 37,3)	58 (50,9 – 71,6)	p<0,001
	>3 líneas	81,6 (76,9 – 86,6)	63 (55,8 – 71,1)	50,5 (42,6 – 59,8)	41 (33,1 - 50,8)	78,6 (60,7 – 109,6)	p<0,001

Tabla 13. Análisis de supervivencia (*Líneas de tratamiento como covariable dependiente del tiempo discreto en la regresión de Cox: p-valor asociados a Hazard Ratio; **Tiempo de supervivencia en semanas).

En la figura 4 se recoge la estimación de la supervivencia según el método de Kaplan-Meier.

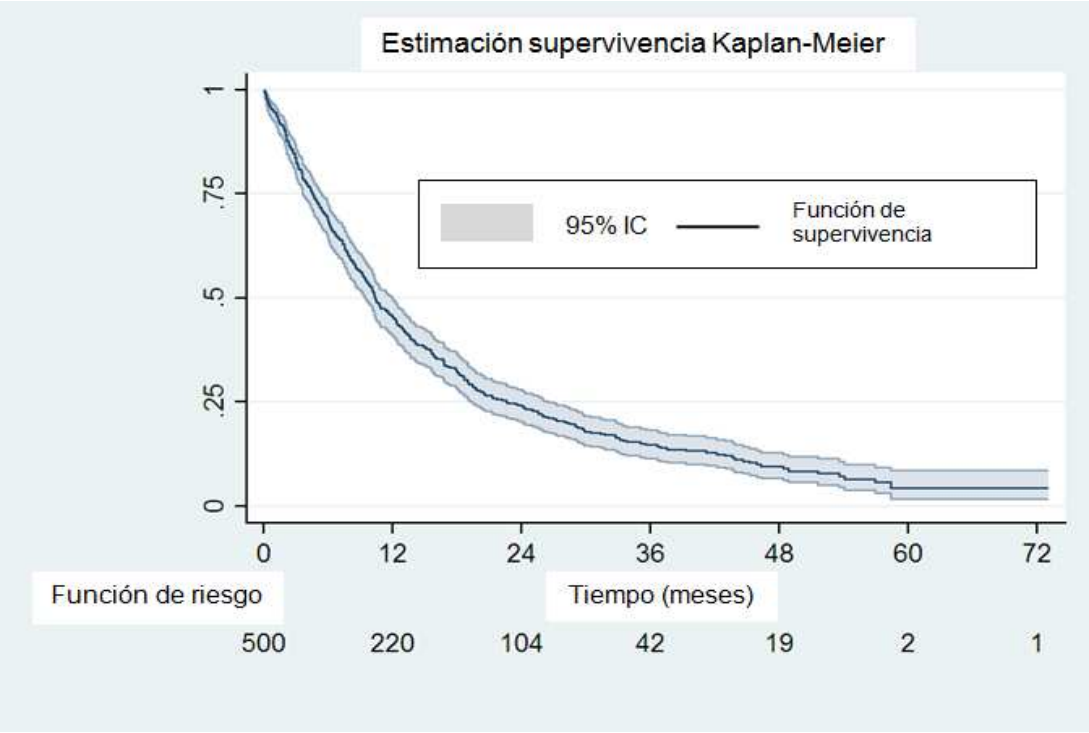

Figura 4. Estimación de la supervivencia según el método de Kaplan-Meier.

Los subgrupos de pacientes con edad inferior a 50 años, sexo femenino y localización tumoral de mama y ovario mostraron los resultados de supervivencia más favorables.

En la figura 5 se puede observar que los pacientes que habían recibido tratamiento agresivo mostraban una menor supervivencia que los que no lo recibieron (supervivencia media de 27,9 semanas (IQR: 12,3-55,9) frente a 46,2 semanas (IQR: 26,1-81,2), p<0,001).

Los análisis multivariantes por localización tumoral ajustados por sexo (en caso necesario), edad y número de líneas de tratamiento confirmó la existencia de diferencias estadísticamente significativas en supervivencia entre los pacientes sobretratados y los no sobretratados para cáncer de ovario (65,3 semanas; IC95%: 26.9-103.8, p<0,001) y de pulmón (14,7 semanas, IC95%: 8,2 a 21,2, p<0,001).

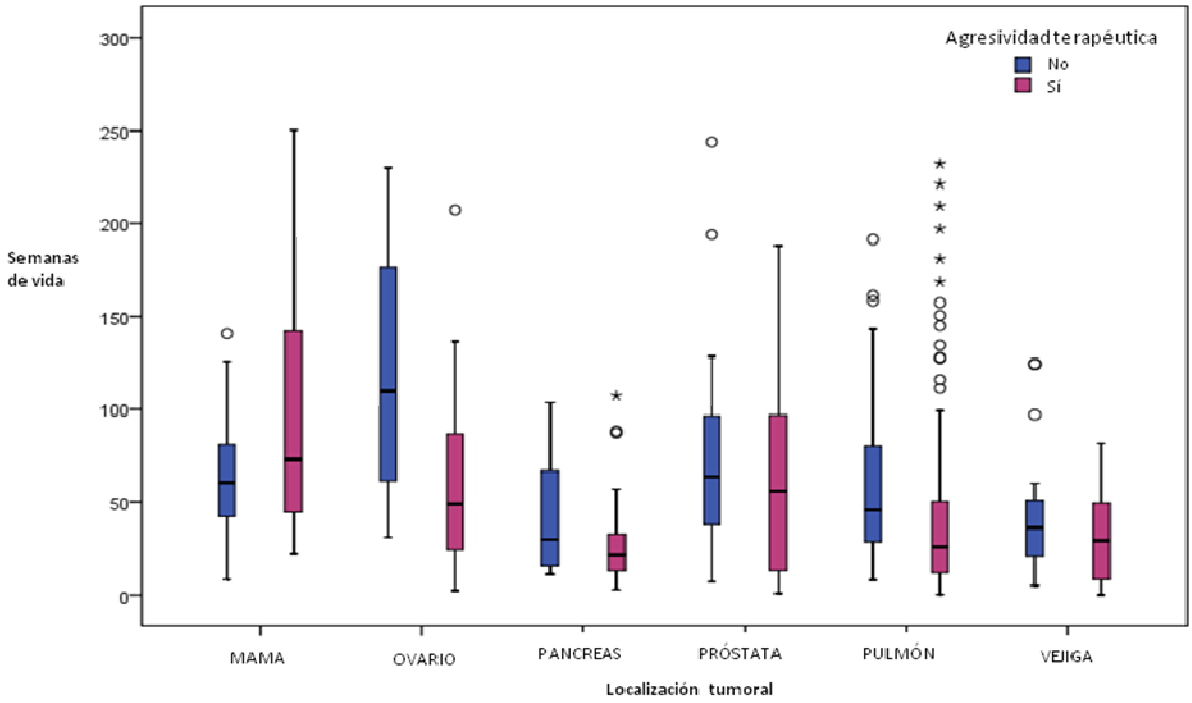

Figura 5. Supervivencia global en función de la localización tumoral y la agresividad terapéutica.

4.12. Análisis de la influencia del lugar de residencia en el uso de quimioterapia.

Realizando un análisis sobre el lugar de residencia de los pacientes incluidos en nuestro estudio, se observó que el 64,8% eran residentes en Alcorcón, mientras que el resto vivían en localidades rurales próximas. Si analizamos las variables de estudio en ambos grupos se obtienen los siguientes resultados:

- Mediana de ciclos administrados: 7 ciclos en ambos grupos (p=0,893)
- Más de 3 líneas de quimioterapia recibidas: 18,2% de los pacientes de localización urbana frente al 11,2% de los de ámbito rural (p=0,062).
- Porcentaje de pacientes remitidos a Cuidados Paliativos: 42,5% de los residentes en Alcorcón frente al 46,8% de los pacientes de localización rural (p=0,378).

- Muerte tóxica: 6,2% de los pacientes de localización urbana frente al 6,7% de los de ámbito rural (p=0,839).

Si nos centramos en los indicadores de agresividad terapéutica, el manejo agresivo de los pacientes en función del ámbito urbano o rural queda recogido en la tabla 14.

	>1 visita a Urgencias en el último mes	*Exitus* en hospital de agudos	Inicio de esquema Quimio-terapia últimos 30 días	Dosis Qt en los últimos 14 días	Paciente manejado agresivamente
Urbano	55 (20,1)	155 (56,6)	41 (15,0)	47 (17,2)	175 (63,9)
Rural	30 (20,1)	60 (40,3)	19 (12,8)	18 (12,1)	69 (46,3)
p-valor	0,988	**0,001**	0,533	0,167	**0,000**

Tabla 14. Indicadores de agresividad terapéutica en función del lugar de residencia.

Como se recoge en la tabla, existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al manejo agresivo de los pacientes. La identificación de al menos un indicador de sobretratamiento se dio en el 63,9% de los pacientes residentes en Alcorcón fallecidos, mientras que este porcentaje desciende al 46,3% en los pacientes residentes en entorno rural, destacando como principal criterio de agresividad el *exitus* en hospital de agudos, dándose en el 56,6% de los pacientes residentes en Alcorcón frente al 40,3% en los de ámbito rural.

DISCUSIÓN

5. Discusión

El tratamiento con quimioterapia, por sí sola o concomitante con terapias antidiana, sigue siendo la piedra angular del tratamiento para los cánceres avanzados. Sin embargo, aparte del coste económico, el peaje que supone el tratamiento quimioterápico en forma de toxicidad y deterioro de la calidad de vida ha de ser tenido en cuenta. Nuestro estudio, basado en datos de pacientes con cáncer tratados con quimioterapia paliativa en un hospital universitario de tamaño medio, muestra que una proporción significativa pudo ser sobretratada o haber recibido un manejo terapéutico agresivo. También encontramos diferencias en el uso de los recursos sanitarios. Sin embargo, nuestros resultados muestran que un tratamiento agresivo no se traduce en mejores resultados de supervivencia.

5.1. Utilización de quimioterapia en función de la edad

Si nos centramos en la variable edad, en nuestro trabajo se demuestra que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de quimioterapia, siendo los pacientes mayores de setenta años los que menor número de ciclos de quimioterapia recibieron. Como se observa en la bibliografía consultada, esta tendencia es una realidad en la práctica clínica, siendo la edad un factor discriminante a la hora de administrar tratamientos oncológicos.[101-103] Sin embargo, alrededor del 60% de todos los cánceres y del 70% de los fallecimientos por esta causa ocurren en personas de más de 65 años. Esto demuestra la existencia de cierta controversia en cuanto al manejo de estos pacientes,[104,105] ya que hay estudios que consideran que existe una actitud abstencionista hacia el tratamiento por parte de los profesionales involucrados en el manejo del cáncer en pacientes mayores, mientras que en otros se aboga por una actitud más conservadora. No obstante, debería ser la edad biológica y no la cronológica la que marcase la toma de decisiones en cuanto al tratamiento quimioterápico en pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta distintos factores como la existencia de comorbilidad, fragilidad, discapacidad y dependencia.

5.2. Motivos de suspensión de los tratamientos quimioterápicos

En nuestro análisis, los desencadenantes más habituales de la interrupción de líneas de quimioterapia fueron la progresión del tumor y/o la toxicidad grave al tratamiento, sin embargo, estas suspensiones no implicaron el final del tratamiento quimioterápico, sino la decisión de introducir un nuevo régimen. Cabe destacar que la suspensión del tratamiento quimioterápico de forma definitiva por ausencia de respuesta en pacientes con deterioro clínico importante fue escasa. Paradójicamente, mientras que el oncólogo se ha centrado en que un tratamiento insuficiente puede ser indicador de una atención médica de mala calidad, la prolongación de la quimioterapia al final de la vida del paciente puede indicar sobretratamiento o manejo terapéutico agresivo.[26] No obstante, la finalización oportuna de una terapia inefectiva puede ser un auténtico acto terapéutico. Al mismo tiempo, sin embargo, no toda la quimioterapia en las últimas semanas puede considerarse desaconsejable. Esta controversia se observa también en la bibliografía; en un estudio que incluía pacientes con cáncer de pulmón con ECOG 2, la quimioterapia paliativa se asoció con eventos graves y se suspendió,[106,107] no obstante, también se recogen otras experiencias de tratamiento a lo largo de sucesivas líneas que muestran la utilidad de la quimioterapia paliativa.[108]

5.3. Uso de terapias de soporte

La neutropenia es la complicación hematológica más frecuente de la quimioterapia, y es una de sus principales toxicidades limitantes de dosis. La neutropenia febril es una complicación grave, potencialmente amenazante para la vida del paciente, y constituye una de las principales urgencias oncológicas. De acuerdo a las recomendaciones de la NCCN, en tratamientos paliativos, con beneficio sólo en calidad de vida, el empleo de G-CSF en regímenes de alto riesgo ha de individualizarse, considerando alternativas válidas el empleo de regímenes menos mielotóxicos o la reducción de dosis. Por lo tanto, a la hora de prescribir G-CSF, además de la estimación del riesgo de neutropenia febril derivado del régimen de quimioterapia, se han de valorar también los factores

de riesgo intrínsecos del paciente o de su enfermedad, y considerar la intención del tratamiento a administrar.[109] Centrándonos en nuestros resultados, de las 1131 líneas de quimioterapia prescritas, en 237 se requirió tratamiento de soporte con G-CSF (21,8%), de las cuales sólo se llevó a cabo una reducción de dosis previa en 46 (19,4%), no ajustándose a las recomendaciones emitidas por la NCCN.

Otra complicación de los pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia es el desarrollo de anemia. En nuestro estudio la utilización de eritropoyetina es muy similar a la registrada en la bibliografía, fundamentalmente ocasionada por la presencia de derivados de platino en el esquema terapéutico.[110] No obstante, el elevado fracaso de estas terapias demuestra que es preciso incrementar la búsqueda de factores pronósticos que favorezcan la selección de los pacientes que más se puedan beneficiar de este tratamiento.

5.4. Uso de recursos sanitarios

Diferentes estudios[1,12] han demostrado que en los últimos años se ha producido un notable aumento del empleo de quimioterapia en pacientes terminales, todo ello ha conllevado un aumento del uso de recursos sanitarios (visitas a urgencias, hospitalizaciones e ingresos en UCI), así como la disminución de las estancias en centros de Cuidados Paliativos.

Keam et al[4] en su estudio de 298 pacientes diagnosticados de cáncer metastásico observaron que los pacientes que recibieron quimioterapia los 2 últimos meses antes de fallecer tuvieron una mayor proporción de visitas a urgencias y de ingresos en su último mes de vida comparados con los pacientes que recibieron su última quimioterapia 3 o más meses antes de su fallecimiento. En nuestra muestra de pacientes se observó que los pacientes manejados de forma más agresiva también tuvieron un mayor consumo de recursos hospitalarios, con una mayor mediana de visitas al Servicio de Urgencias y hospitalizaciones, obteniéndose significación estadística únicamente en éstas últimas.

Wright et al[111] en su estudio de 386 pacientes diagnosticados de enfermedad neoplásica avanzada concluyeron que el uso de quimioterapia en pacientes terminales se asoció con un aumento de maniobras de resucitación, ventilación mecánica y muertes en UCI. En contrapartida a estos datos, es reseñable que en nuestro análisis no hubo ningún ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Estas diferencias pueden deberse al distinto tipo de prestaciones sanitarias existentes en cada país.

Por su parte Wu et al,[112] en su serie de 49.920 pacientes con cáncer terminal, concluyeron que el uso de quimioterapia al final de la vida se asociaba con mayor agresividad, incluyendo más visitas a urgencias y más ingresos en UCI, así como una menor remisión de los pacientes a Unidades de Cuidados Paliativos. No obstante, en términos de atención al paciente terminal, se debería aspirar a una transición más precoz a los Cuidados Paliativos domiciliarios, incluso dentro del período de tratamiento oncológico activo.

5.5. Muertes tóxicas

Hay una proporción inevitable de muertes relacionadas con la toxicidad al tratamiento quimioterápico, incluyendo la neutropenia febril y otros eventos graves, como la embolia pulmonar masiva o infecciones severas que pueden resultar fatales. En nuestro estudio, la tasa de muerte relacionada con la toxicidad (6,37%) es similar a la recogida en otros estudios[15] y sugiere que la presencia del evento sucede relativamente pronto y no parece aumentar con la duración del tratamiento. Sin embargo, en el estudio retrospectivo de Sanz et al[98] el porcentaje de muertes tóxicas obtenido fue notablemente más bajo (2%).

5.6. Comunicación con el paciente

En cuanto a la calidad de la atención, parece probable por parte del oncólogo prescriptor que saber cuándo se debe dejar de tratar a un paciente es tan importante como saber cuándo iniciarlo. En consecuencia, los oncólogos deben prepararse para hablar con el paciente sobre el momento en que resultaría más adecuado no continuar con

una posible nueva línea de quimioterapia, aunque sea más complicado tratar el tema de la interrupción de la quimioterapia y la posible irrupción de los cuidados paliativos que hablar de la continuación con nuevas líneas.[2] ”Parecería que el oncólogo necesita 5 años de formación en el aprendizaje de cuándo y con qué tratar mientras que necesita mucho más tiempo para llegar a saber cuándo dejar de hacerlo”.

Los pacientes pueden tener expectativas poco realistas sobre el beneficio de la quimioterapia en las etapas finales de la enfermedad, e incluso pueden creer que la intención del tratamiento es curativa, a pesar de recibir un mensaje claro de lo opuesto por parte de su oncólogo.[113,114] No obstante, la forma en que la información se presenta es también un factor que influye en la decisión del paciente.[115] Desde la perspectiva del oncólogo, conseguir realizar una estimación pronóstica realista es una asignatura pendiente.[53]

En nuestro estudio se observa que algo más de la mitad de los pacientes (54%) fueron informados por su oncólogo en cuanto a la situación de terminalidad y las posibilidades del tratamiento quimioterápico. Analizando por localización tumoral se observa que los pacientes con cáncer pancreático son los más informados (76%), lo que puede deberse a la elevada agresividad de este tipo de tumor y a la limitada supervivencia del mismo. Los resultados obtenidos en nuestro estudio sobre información al paciente muestran un porcentaje de pacientes informados más elevado que los recogidos en otros estudios. En un trabajo realizado por Centeno et al[116] entre enfermos de cáncer terminal, sólo el 32% de éstos reconocía haber sido informado de su diagnóstico con la palabra cáncer. En una encuesta realizada en el Servicio de Oncología del *Hospital Clínic i Provincial* de Barcelona,[117] este porcentaje fue del 48%. Asimismo, en una unidad de cuidados paliativos de Cataluña,[118] el porcentaje fue del 30%.

5.7. Efectividad de los tratamientos quimioterápicos

El análisis global de la efectividad, basado en la proporción de pacientes que han alcanzado respuesta completa y/o parcial, muestra que la tasa de respuesta fue menor a medida que se administraban sucesivas líneas de quimioterapia. Si nos centramos en las distintas localizaciones tumorales incluidas en el estudio, observamos que este efecto es especialmente notable para el cáncer de pulmón, ovario y próstata, alcanzando significación estadística. A la vista de nuestros resultados, y de acuerdo a esta tasa de respuesta decreciente obtenida, se puede concluir que en algunas neoplasias, como el cáncer de pulmón, ovario y próstata, resulte desaconsejable extender el número de líneas de quimioterapia por encima de 2-3. En la bibliografía existen distintos estudios con conclusiones similares a este respecto.[106,107,119]

En cuanto a la quimiosensibilidad, la distinción hecha en algunos estudios entre los tumores "altamente sensibles" frente a los "de baja sensibilidad" es confusa y debe ser impugnada, tal vez incluso abandonada para este tipo de análisis.[114] Incluso el cáncer de mama, etiquetado como quimio-sensible, sólo muestra altas tasas de respuesta en primera línea de tratamiento, disminuyendo de manera significativa en las líneas siguientes.[120] De hecho, después de la tercera línea de tratamiento, casi todos los tumores deben ser etiquetados como de baja quimiosensibilidad o incluso quimio-resistentes. Esta distinción puede llegar a ser de gran importancia cuando se trata con los pacientes sobre la posibilidad de iniciar nuevas líneas de quimioterapia. En ausencia de valoraciones de calidad de vida resulta problemático valorar el beneficio asociado a tasa de respuesta bajas; sin embargo, éste no parece probable.

5.8. Indicación del tratamiento quimioterápico

En especialidades médicas como la oncología, es habitual que se produzca el agotamiento progresivo de todas las posibilidades de tratamiento convencional, por ello, es muy frecuente el uso de medicamentos en situaciones especiales (uso compasivo, *off-label*, medicamento extranjero, ensayo clínico). Hay estudios que indican que los

medicamentos se utilizan en condiciones diferentes de las aprobadas hasta en el 21 % de los tratamientos a nivel general, pero que estas cifras llegan al 50% en áreas como la oncología.[121,122] La rápida difusión de los conocimientos científicos en la era actual posibilita que, de una forma muy eficiente, los facultativos y los propios pacientes accedan a la última información médica publicada, y esto se puede traducir en una tendencia excesiva al uso de medicamentos en indicaciones no autorizadas.[123] No obstante, los datos que avalan el uso de medicamentos en estas condiciones no son siempre de la misma calidad. En opinión de algunos autores sería necesario regular de algún modo los usos fuera de indicación especialmente en aquellos casos de medicamentos potencialmente tóxicos y en los de elevado coste, condiciones que se dan con mucha frecuencia en los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer.[124]

En nuestro estudio podemos concluir que el uso de los medicamentos con indicación no recogida en ficha técnica no aporta beneficios en cuanto a eficacia, a lo que se añade el elevado coste de la mayoría de estas líneas así como su importante toxicidad y su escaso apoyo bibliográfico. No obstante, cabe destacar que estas líneas suelen ser utilizadas como últimos recursos de tratamiento, cuando el tumor del paciente ha progresado a otras líneas de quimioterapia y su calidad de vida es más limitada, lo que puede contribuir en parte al resultado obtenido.

5.9. Sobretratamiento de los pacientes

En nuestro análisis el 15,8% de los pacientes recibieron 4 o más líneas de quimioterapia, frente al dato encontrado en el estudio de Sánchez-Muñoz et al[125] en el que este dato desciende a un 7% de los pacientes. Sin embargo, si revisamos la mediana de días entre el último ciclo de quimioterapia y el fallecimiento, este dato muestra un mayor número de días en nuestro estudio, 59 días frente a 33. En el estudio de Keam et al[4] de 298 pacientes diagnosticados de cáncer metastásico la mediana de tiempo desde la administración del último ciclo de quimioterapia hasta la fecha de fallecimiento fue de 2 meses, muy similar al obtenido en nuestro análisis.

En los últimos 6 meses de vida, el 79% de nuestros pacientes recibieron algún tratamiento contra el cáncer, este dato es muy similar al reflejado en un estudio realizado en Italia (79,7%),[3] pero difiere un poco de un estudio coreano[4] en el que el 94,6% de los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento. Por su parte, un estudio estadounidense[19] reportó que sólo el 33% de los pacientes recibieron tratamiento en este período. Del mismo modo, mientras que el 15% de nuestros pacientes con cáncer recibieron quimioterapia en los últimos 14 días, otros estudios muestran tasas que oscilan entre el 8% y el 18,5%.[19,27,30] Estas grandes diferencias reflejan la dificultad de comparar directamente las tasas de tratamiento en diferentes ámbitos de la salud, así como por las potenciales diferencias en las características de los pacientes, y en el carácter retrospectivo de los estudios.

El 20% de nuestros pacientes acudió al Servicio de Urgencias en más de una ocasión en su último mes de vida, siendo nuestro dato inferior al obtenido por Keam et al[4] en su estudio de 298 pacientes diagnosticados de cáncer metastásico, en el que este porcentaje asciende al 33,6%. En su estudio, únicamente el 9,1% de los pacientes fueron ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos, frente al 40% de nuestros pacientes.

En base a nuestros criterios de agresividad, el 57,5% de nuestros pacientes fue objeto de sobretratamiento o agresividad terapéutica. Por localización tumoral, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas, se observa cierta tendencia al sobretratamiento en los pacientes con cáncer de ovario y de páncreas.

En definitiva, tomando como referencia los criterios de agresividad terapéutica encontrados en la bibliografía,[44] se consideraría que existe un exceso de agresividad terapéutica al final de la vida en los siguientes supuestos:

1. Más del 10% de pacientes han recibido quimioterapia en los 14 últimos días de vida. En nuestro estudio este porcentaje asciende al 15% de los pacientes.

2. Más del 2% de pacientes han iniciado un nuevo tratamiento en los últimos 30 días de vida. En nuestro estudio este porcentaje asciende al 14,2% de los pacientes.

3. Más del 4% de pacientes han realizado múltiples visitas a Urgencias en el último mes de vida. En nuestro estudio este porcentaje asciende al 20% de los pacientes.

4. Más del 17% de los pacientes han fallecido en un hospital de agudos. En nuestro estudio este porcentaje asciende al 51% de los pacientes.

5. Menos del 55% de pacientes han recibido atención en unidades de Cuidados Paliativos antes del fallecimiento. En nuestro estudio este porcentaje es del 40% de los pacientes.

6. Más del 8% han ingresado en una unidad de Cuidados Paliativos en los 3 últimos días de su vida. Esta variable no fue recogida en nuestro estudio.

De acuerdo a los criterios de Earle et al en nuestro estudio se observa un exceso de agresividad terapéutica en la etapa final de la vida.

No obstante, los criterios de agresividad propuestos en la literatura científica proporcionan un juicio de calidad en la atención de pacientes con cáncer avanzado, pero su utilización no está generalizada en la evaluación de los Servicios de Oncología.

A pesar de la tendencia actual del aumento de la utilización de la quimioterapia con fines paliativos, el tratamiento activo debería ser interrumpido cuando la probabilidad de ganancia terapéutica no se vea compensada por la toxicidad esperable relacionada con el tratamiento. La oportuna suspensión del tratamiento oncológico es por tanto un momento crítico tan relevante como lo fue su inicio. Las terapias administradas pocas semanas antes del fallecimiento del paciente hablan de una estimación pronóstica y/o de ganancia terapéutica subóptimas. De hecho, nuestros datos de supervivencia refuerzan la idea de la escasa utilidad de las terapias agresivas, concluyéndose que los

pacientes que habían recibido tratamiento agresivo mostraron una supervivencia menor que los que habían recibido un tratamiento más conservador.

5.10. Lugar de residencia

Al iniciar nuestro estudio establecimos el lugar de residencia de los pacientes como variable, planteando que este factor podría influir en el manejo de los pacientes. En un principio esperábamos que los pacientes con localización rural recibieran menos ciclos de quimioterapia y que posiblemente se remitieran antes a Cuidados Paliativos, ya que los pacientes oncológicos con enfermedad avanzada suelen ser pacientes con una calidad de vida deteriorada, lo que podría dificultar la asistencia al hospital a recibir tratamiento activo. Sin embargo, pese a observarse una tendencia en estas variables, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes, lo cual podría resultar positivo, ya que los pacientes deberían tener las mismas posibilidades de tratamiento independientemente de su lugar de residencia o proximidad al hospital. Sin embargo el porcentaje de pacientes con al menos un indicador de agresividad terapéutica, como el *exitus* en hospital de agudos, sí que alcanza significación estadística, siendo más elevado para los pacientes residentes en Alcorcón.

5.11. Limitaciones y fortalezas de nuestro estudio

Nuestros resultados deben interpretarse en el contexto de las limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, el estudio se basa en un análisis retrospectivo unicéntrico de datos recogidos en historias clínicas. En segundo lugar, debido a las limitaciones de los datos registrados en las historias nos falta información sobre la calidad de vida de los pacientes en algunos casos. En tercer lugar, los pacientes no fueron aleatorizados en manejados agresivamente *versus* tratamiento no agresivo. Por último, a pesar de que el número de pacientes es elevado, el número de médicos implicados es pequeño. En resumen, los resultados no pueden ser fácilmente extrapolables. Sin embargo, el estudio también incluye ciertas fortalezas, como cabe destacar la minimización de los datos perdidos debido a la utilización de las historias clínicas oncológicas estructura-

das y la recogida sistemática de datos de gran relevancia, como el estado funcional ECOG al comienzo de cada línea de quimioterapia, las dosis de medicamentos individualizadas, fechas y número de ciclos, la naturaleza de la respuesta del paciente, información sobre la toxicidad incluyendo la necesidad de reducir la dosis, el uso de filgrastim como terapia de soporte, o el uso de eritropoyetina, tanto por parte del Servicio de Oncología Médica como del Servicio de Farmacia Hospitalaria. Por último, minimizamos los posibles sesgos de evaluación mediante la selección de todos los pacientes con diagnóstico de los tumores de interés dentro de cierto rango de tiempo frente a sólo el análisis de datos de pacientes fallecidos.

CONCLUSIONES

6. Conclusiones

1. Los pacientes mayores de 70 años recibieron un tratamiento quimioterápico menos prolongado con un menor número de líneas diferentes de quimioterapia, evidenciando que la edad podría ser un factor discriminativo a la hora de recibir tratamiento oncológico activo.
2. Se constatan diferencias en la mediana del número global de líneas de tratamiento oncológico según la localización tumoral. Las pacientes con cáncer de ovario fueron las que recibieron un número más elevado de líneas de quimioterapia, en contrapartida a los pacientes con cáncer de páncreas.
3. Confirmamos la pérdida gradual y significativa de efectividad a medida que se aplicaron sucesivas líneas de tratamiento quimioterápico, de forma que en conjunto a partir de la 3ª línea de tratamiento paliativo la tasa de respuesta se situó en torno al 15%, decreciendo posteriormente.
4. La neutropenia post-quimioterapia fue la principal causa de muerte tóxica aunque ésta fue relativamente infrecuente, en torno al 6%.
5. Aproximadamente en la mitad de los casos constó anotación escrita en la historia clínica de que el médico responsable había informado a su paciente sobre la terminalidad de su situación.
6. El motivo más frecuente en nuestra serie para la calificación como 'agresividad terapéutica' fue el fallecimiento en hospital de agudos. Este criterio fue estadísticamente significativo respecto al lugar de residencia, de modo que los pacientes de Alcorcón fallecieron en mayor proporción en hospital de agudos frente a los de ámbito rural.
7. El sobretratamiento supuso un mayor consumo de recursos sanitarios, alcanzando significación en el número de consultas y hospitalizaciones, en comparación con los pacientes no sobretratados

8. La agresividad terapéutica en la atención de los pacientes oncológicos al final de la vida, valorada a partir de indicadores propuestos en la literatura, está presente en nuestra realidad asistencial con mayor frecuencia de lo que recomiendan los expertos.
9. Adicionalmente, nuestros hallazgos sugieren que el sobretratamiento quimioterapico en pacientes en situación de enfermedad avanzada no se traduce en mejores resultados de supervivencia.
10. Proponemos como medida viable para la reducción de la agresividad terapéutica en el paciente oncológico la implantación, a modo de auditoría interna, de indicadores sencillos de sobretratamiento como la proporción de pacientes fallecidos en hospital de agudos, la proporción de pacientes valorados en el Servicio de Urgencias en el último mes o la proporción de ciclos de quimioterapia iniciados en el último mes de vida.

BIBLIOGRAFÍA

7. Bibliografía

(1) Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. J Clin Oncol 2004;22(2):315-321.

(2) Harrington SE, Smith TJ. The role of chemotherapy at the end of life: "when is enough, enough?". JAMA 2008;299(22):2667-2678.

(3) Martoni AA, Tanneberger S, Mutri V. Cancer chemotherapy near the end of life: the time has come to set guidelines for its appropriate use. Tumori 2007;93(5):417-422.

(4) Keam B, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Kim MR, Im SA, et al. Aggressiveness of cancer-care near the end-of-life in Korea. Jpn J Clin Oncol 2008;38(5):381-386.

(5) Aparicio J DR. ¿Cuál es la duración óptima de la quimioterapia paliativa en los pacientes con cáncer avanzado? Rev Oncol 2002;4(9):471-5) .

(6) Porzsolt F, Wolpl CP, Rist CE, Kosa R, Buchele G, Gaus W. Comparison of 3 instruments (QLQ-C30, SF-36, QWB-7) measuring health related quality of life and quality of well-being. . Psychooncology 1996; 5 (2):103-17 .

(7) Sanz Ortiz J. Chemotherapy at the end of life. Is it compassive? Med Clin (Barc) 2011;136(8):343-344.

(8) Detmar SB, Muller MJ, Schornagel JH, Wever LD, Aaronson NK. Role of health-related quality of life in palliative chemotherapy treatment decisions. J Clin Oncol 2002;20(4):1056-1062.

(9) Rodriguez KL, Bayliss N, Alexander SC, Jeffreys AS, Olsen MK, Pollak KI, et al. How oncologists and their patients with advanced cancer communicate about health-related quality of life. Psychooncology 2010;19(5):490-499.

(10) Aaronson NK. Assessment of quality of life and benefits from adjuvant therapies in breast cancer. Recent Results Cancer Res 1993;127:201-210.

(11) Servicio central de publicaciones del Gobierno Vasco (SNS). Guía de Práctica Clínica de Cuidados Paliativos. 2008; Disponible en: http://bit.ly/1aEFpsY. Accedido: 01/11, 2013.

(12) Lewin SN, Buttin BM, Powell MA, Gibb RK, Rader JS, Mutch DG, et al. Resource utilization for ovarian cancer patients at the end of life: how much is too much? Gynecol Oncol 2005;99(2):261-266.

(13) American Society of Clinical Oncology. The State of Cancer Care in America, 2015: A Report by the American Society of Clinical Oncology. 2015.

(14) Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S,Jr, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 2004;22(2):330-353.

(15) Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL, Brown J, Fairlamb DJ, Gower NH, et al. Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. Thorax 2004;59(10):828-836.

(16) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized 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(10):2095-2103.

(17) Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, Benson AB,3rd, Blanke CD, Diasio RB, et al. The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. Oncologist 2007;12(1):38-50.

(18) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1502-1512.

(19) Emanuel EJ, Young-Xu Y, Levinsky NG, Gazelle G, Saynina O, Ash AS. Chemotherapy use among Medicare beneficiaries at the end of life. Ann Intern Med 2003;138(8):639-643.

(20) McIllmurray M. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Hanks G, Cherny N, Christakis N et al.The medical treatment of cancer in palliative care. 4th ed. New York: Oxford University; 2010. p. 513–525.

(21) Doyle C, Crump M, Pintilie M, Oza AM. Does palliative chemotherapy palliate? Evaluation of expectations, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 2001;19(5):1266-1274.

(22) Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998;352(9138):1413-1418.

(23) Smith TJ, Hillner BE. Explaining marginal benefits to patients, when "marginal" means additional but not necessarily small. Clin Cancer Res 2010;16(24):5981-5986.

(24) Lowell E. Schnipper, Nancy E. Davidson, Dana S. Wollins, Courtney Tyne, Douglas W. Blayney, Diane Blum et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. J Clin Oncol 2015;33:2563-2577.

(25) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982;5(6):649-655.

(26) Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, Weeks JC, Ayanian JZ. Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality-of-care issue? J Clin Oncol 2008;26(23):3860-3866.

(27) Kao S, Shafiq J, Vardy J, Adams D. Use of chemotherapy at end of life in oncology patients. Ann Oncol 2009;20(9):1555-1559.

(28) Braga S, Miranda A, Fonseca R, Passos-Coelho JL, Fernandes A, Costa JD, et al. The aggressiveness of cancer care in the last three months of life: a retrospective single centre analysis. Psychooncology 2007;16(9):863-868.

(29) Renouf D, Kennecke H, Gill S. Trends in chemotherapy utilization for colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2008;7(6):386-389.

(30) Barbera L, Paszat L, Chartier C. Indicators of poor quality end-of-life cancer care in Ontario. J Palliat Care 2006;22(1):12-17.

(31) Asola R, Huhtala H, Holli K. Intensity of diagnostic and treatment activities during the end of life of patients with advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006;100(1):77-82.

(32) Murillo JR,Jr, Koeller J. Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. Oncologist 2006;11(10):1095-1099.

(33) Yun YH, Kwak M, Park SM, Kim S, Choi JS, Lim HY, et al. Chemotherapy use and associated factors among cancer patients near the end of life. Oncology 2007;72(3-4):164-171.

(34) Hashimoto K, Yonemori K, Katsumata N, Hotchi M, Kouno T, Shimizu C, et al. Factors that affect the duration of the interval between the completion of palliative chemotherapy and death. Oncologist 2009;14(7):752-759.

(35) Nappa U, Lindqvist O, Rasmussen BH, Axelsson B. Palliative chemotherapy during the last month of life. Ann Oncol 2011;22(11):2375-2380.

(36) Lamont EB, Christakis NA. Complexities in prognostication in advanced cancer: "to help them live their lives the way they want to". JAMA 2003;290(1):98-104.

(37) Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med 1980;69(4):491-497.

(38) Loprinzi CL, Laurie JA, Wieand HS, Krook JE, Novotny PJ, Kugler JW, et al. Prospective evaluation of prognostic variables from patient-completed questionnaires. North Central Cancer Treatment Group. J Clin Oncol 1994;12(3):601-607.

(39) Burris HA,3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 1997;15(6):2403-2413.

(40) Kim A, Fall P, Wang D. Palliative care: optimizing quality of life. J Am Osteopath Assoc 2005;105(11):9-14.

(41) Connor SR, Pyenson B, Fitch K, Spence C, Iwasaki K. Comparing hospice and nonhospice patient survival among patients who die within a three-year window. J Pain Symptom Manage 2007;33(3):238-246.

(42) Arkenau HT, Olmos D, Ang JE, Barriuso J, Karavasilis V, Ashley S, et al. 90-Days mortality rate in patients treated within the context of a phase-I trial: how should we identify patients who should not go on trial? Eur J Cancer 2008;44(11):1536-1540.

(43) Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2010;363(8):733-742.

(44) Earle CC, Neville BA, Landrum MB, et al. Evaluating claims-based indicators of the intensity ofend-of-life cancer care. Int J Qual Health Care 2005;17:505-509.

(45) Marcos Sánchez F, Albo Castaño MI, Árbol Linde F, Viana Alonso A. Opinión de los médicos hospitalarios sobre la importancia de diversas medidas terapéuticas en el paciente oncológico terminal. Oncología 2004;27(9).

(46) Koedoot CG, Oort FJ, de Haan RJ, Bakker PJ, de Graeff A, de Haes JC. The content and amount of information given by medical oncologists when telling patients with advanced cancer what their treatment options are. palliative chemotherapy and watchful-waiting. Eur J Cancer 2004;40(2):225-235.

(47) Casarett DJ, Quill TE. "I'm not ready for hospice": strategies for timely and effective hospice discussions. Ann Intern Med 2007;146(6):443-449.

(48) Matsuyama R, Reddy S, Smith TJ. Why do patients choose chemotherapy near the end of life? A review of the perspective of those facing death from cancer. J Clin Oncol 2006;24(21):3490-3496.

(49) Koedoot CG, de Haan RJ, Stiggelbout AM, Stalmeier PF, de Graeff A, Bakker PJ, et al. Palliative chemotherapy or best supportive care? A prospective study explaining patients' treatment preference and choice. Br J Cancer 2003;89(12):2219-2226.

(50) Conill C, Verger E, Garrigos A. Prognostic accuracy of survival in patients with advanced cancer. Med Clin (Barc) 2003;121(16):635.

(51) Tanneberger S, Malavasi I, Mariano P, Pannuti F, Strocchi E. Planning palliative or terminal care: the dilemma of doctors' prognoses in terminally ill cancer patients. Ann Oncol 2002;13(8):1320-2.

(52) Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors' prognoses in terminally ill patients: prospective cohort study. BMJ 2000;320(7233):469-472.

(53) Glare P, Virik K, Jones M, Hudson M, Eychmuller S, Simes J, et al. A systematic review of physicians' survival predictions in terminally ill cancer patients. BMJ 2003;327(7408):195-198.

(54) Stone PC, Lund S. Predicting prognosis in patients with advanced cancer. Ann Oncol 2007;18(6):971-976.

(55) Shanafelt TD, Loprinzi C, Marks R, Novotny P, Sloan J. Are chemotherapy response rates related to treatment-induced survival prolongations in patients with advanced cancer? J Clin Oncol 2004;22(10):1966-1974.

(56) Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Guía de Cuidados Paliativos. Información y comunicación. 2012; Disponible en: http://bit.ly/1alUr2Y. Accedido: 07/10, 2013.

(57) Lizarraga Mansoa S, Ayarra Elia M, Cabodevilla Eraso I. Communication as the cornerstone of the care of patients with advanced cancer. Starting points for improving our communication skills. Aten Primaria 2006;38(2):7-13.

(58) Yun YH, Lee CG, Kim SY, Lee SW, Heo DS, Kim JS, et al. The attitudes of cancer patients and their families toward the disclosure of terminal illness. J Clin Oncol 2004;22(2):307-314.

(59) Bruera E, Sweeney C, Calder K, Palmer L, Benisch-Tolley S. Patient preferences versus physician perceptions of treatment decisions in cancer care. J Clin Oncol 2001;19(11):2883-2885.

(60) Quill TE, Williamson PR. Healthy approaches to physician stress. Arch Intern Med 1990;150(9):1857-1861.

(61) Meier DE, Back AL, Morrison RS. The inner life of physicians and care of the seriously ill. JAMA 2001;286(23):3007-3014.

(62) Smith RC, Zimny GH. Physicians' emotional reactions to patients. Psychosomatics 1988;29(4):392-397.

(63) Aitini E, Adami F, Cetto GL. End of life in cancer patients: drugs or words? Ann Oncol 2010;21(5):914-915.

(64) VandeKieft GK. Breaking bad news. Am Fam Physician 2001;64(12):1975-1978.

(65) Wright AA, Katz IT. Letting go of the rope--aggressive treatment, hospice care, and open access. N Engl J Med 2007;357(4):324-327.

(66) Bruera E, Sweeney C, Willey J, Palmer JL, Tolley S, Rosales M, et al. Breast cancer patient perception of the helpfulness of a prompt sheet versus a general information sheet during outpatient consultation: a randomized, controlled trial. J Pain Symptom Manage 2003;25(5):412-419.

(67) Brown RF, Butow PN, Dunn SM, Tattersall MH. Promoting patient participation and shortening cancer consultations: a randomised trial. Br J Cancer 2001;85(9):1273-1279.

(68) Glynne-Jones R, Ostler P, Lumley-Graybow S, Chait I, Hughes R, Grainger J, et al. Can I look at my list? An evaluation of a 'prompt sheet' within an oncology outpatient clinic. Clin Oncol 2006;18(5):395-400.

(69) Smith TJ. The art of oncology: when the tumor is not the target. Tell it like it is. J Clin Oncol 2000;18(19):3441-3445.

(70) Eisenberg PD. Caring for patients at the end of life. Ann Intern Med 2002;136(6):1.

(71) Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM, Lobb EA, Pendlebury SC, Leighl N, et al. Communicating with realism and hope: incurable cancer patients' views on the disclosure of prognosis. J Clin Oncol 2005;23(6):1278-1288.

(72) Lee SJ, Fairclough D, Antin JH, Weeks JC. Discrepancies between patient and physician estimates for the success of stem cell transplantation. JAMA 2001;285(8):1034-1038.

(73) Chow E, Andersson L, Wong R, Vachon M, Hruby G, Franssen E, et al. Patients with advanced cancer: a survey of the understanding of their illness and expectations from palliative radiotherapy for symptomatic metastases. Clin Oncol 2001;13(3):204-208.

(74) Wright AA, Zhang B, Ray A, Mack JW, Trice E, Balboni T, et al. Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. JAMA 2008;300(14):1665-1673.

(75) Weeks JC, Cook EF, O'Day SJ, Peterson LM, Wenger N, Reding D, et al. Relationship between cancer patients' predictions of prognosis and their treatment preferences. JAMA 1998;279(21):1709-1714.

(76) Prigerson HG. Socialization to dying: social determinants of death acknowledgement and treatment among terminally ill geriatric patients. J Health Soc Behav 1992;33(4):378-395.

(77) Kirk P, Kirk I, Kristjanson LJ. What do patients receiving palliative care for cancer and their families want to be told? A Canadian and Australian qualitative study. BMJ 2004;328(7452):1343.

(78) Centeno Cortes C, Nunez Olarte JM. Studies about the communication of the diagnosis of cancer in Spain. Med Clin (Barc) 1998;110(19):744-750.

(79) Pons O, Catalán JG, Avellá A, Bover IM, Recover A. Grado de Información del paciente de cáncer. En: Societat Catalano Balear de Cures Palliatives. I Congrés de Cures Palliatives de Catalunya, 1992;84.

(80) Back A. Patient-physician communication in oncology: what does the evidence show? Oncology (Williston Park) 2006;20(1):67-74; discussion 77-8, 83.

(81) Pronzato P, Bertelli G, Losardo P, Landucci M. What do advanced cancer patients know of their disease? A report from Italy. Support Care Cancer 1994;2(4):242-244.

(82) Gattellari M, Voigt KJ, Butow PN, Tattersall MH. When the treatment goal is not cure: are cancer patients equipped to make informed decisions? J Clin Oncol 2002;20(2):503-513.

(83) Temel JS, Greer JA, Admane S, Gallagher ER, Jackson VA, Lynch TJ, et al. Longitudinal perceptions of prognosis and goals of therapy in patients with metastatic non-small-cell lung cancer: results of a randomized study of early palliative care. J Clin Oncol 2011;29(17):2319-2326.

(84) Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL, et al. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. N Engl J Med 2012;367(17):1616-1625.

(85) Sullivan AM, Lakoma MD, Matsuyama RK, Rosenblatt L, Arnold RM, Block SD. Diagnosing and discussing imminent death in the hospital: a secondary analysis of physician interviews. J Palliat Med 2007;10(4):882-893.

(86) Malin JL. Bridging the divide: integrating cancer-directed therapy and palliative care. J Clin Oncol 2004;22(17):3438-3440.

(87) Institute of Medicine. Approaching Death. Washington, DC. National Academy;1997.

(88) Cancer care during the last phase of life. J Clin Oncol 1998;16(5):1986-1996.

(89) Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2010-2014.

(90) Lamont EB, Siegler M. Paradoxes in cancer patients' advance care planning. J Palliat Med 2000;3(1):27-35.

(91) Center to Advance Palliative Care. Growth of Palliative Care in U.S. Hospitals: 2012 . 2013; Disponible en: http://1.usa.gov/12NW3xp. Accedido: 07/07, 2013.

(92) National Comprehensive Cancer center Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Palliative care. Standards of Palliative Care . 2008; Disponible en: http://bit.ly/2m7J2D. Accedido: 01/13, 2013.

(93) Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. J Aging Health 2007;3:165–175.

(94) Schockett ER, Teno JM, Miller SC, Stuart B. Late referral to hospice and bereaved family member perception of quality of end-of-life care. J Pain Symptom Manage 2005;30(5):400-407.

(95) Hui D, Elsayem A, De la Cruz M, Berger A, Zhukovsky DS, Palla S, et al. Availability and integration of palliative care at US cancer centers. JAMA 2010 Mar;303(11):1054-1061.

(96) Teno JM, Shu JE, Casarett D, Spence C, Rhodes R, Connor S. Timing of referral to hospice and quality of care: length of stay and bereaved family members' perceptions of the timing of hospice referral. J Pain Symptom Manage 2007;34(2):120-125.

(97) Rabow MW, Schanche K, Petersen J, Dibble SL, McPhee SJ. Patient perceptions of an outpatient palliative care intervention: "It had been on my mind before, but I did not know how to start talking about death...". J Pain Symptom Manage 2003;26(5):1010-1015.

(98) Sanz Ortiz J. Chemotherapy at the end of life: up until when? Clin Transl Oncol 2012;14(9):667-674.

(99) Greer JA, Pirl WF, Jackson VA, Muzikansky A, Lennes IT, Heist RS, et al. Effect of early palliative care on chemotherapy use and end-of-life care in patients with metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;30(4):394-400.

(100) Instituto Nacional del Cáncer. Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos. 2016; Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=691011. Accedido: Mayo, 2016.

(101) Estrella JD, Sánchez-Jurado PM, Abizanda P, Romero L, Maicas L, Alonso C, Martín E, León M. Discriminación por edad en los tratamientos oncológicos de ancianos con cáncer de colon y mama. Estudio de casos y controles. Rev Esp Geriatr Gerontol 2005;40,(2):78-84.

(102) Sundararajan V, Grann VR, Neugut AI. Population based variation in the use of chemotherapy for colorectal cancer in the elderly . Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:413.

(103) Warren JL BM. Chemotherapy in the elderly. N Engl J Med 2002;346:622-3.

(104) Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 2001;345:1091-7.

(105) Boya-Cristiá MJ AA. ¿Reciben un tratamiento adecuado los pacientes ancianos con cáncer? Rev Esp Geriatr Gerontol 2005;40(6):371-377.

(106) von Plessen C, Bergman B, Andresen O, Bremnes RM, Sundstrom S, Gilleryd M, et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. Br J Cancer 2006;95(8):966-973.

(107) Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346(2):92-98.

(108) Wintner LM, Giesinger JM, Zabernigg A, Sztankay M, Meraner V, Pall G, et al. Quality of life during chemotherapy in lung cancer patients: results across different treatment lines. Br J Cancer 2013;109(9):2301-2308.

(109) Sociedad Española de Oncología Médica. Consenso sobre el manejo de factores de crecimiento. 2006; Disponible en: www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/home/2007/consenso_seom.pdf. Accedido: Febrero, 2017.

(110) Fernández Martín JM, Villa Rubio A, Cameán Fernández M, Borrero Rubio JM, Martínez Díaz C, Díaz Navarro J, Moreno Sánchez FC, Serrano Ruíz FJ. Eritropoyetina: estudio de utilización en oncohematología. Farm Hosp 2004;28(1):20-28.

(111) Wright AA, Zhang B, Keating NL, Weeks JC, Prigerson HG. Associations between palliative chemotherapy and adult cancer patients' end of life care and place of death: prospective cohort study. BMJ 2014;348:g1219.

(112) Wu CC, Hsu TW, Chang CM, Lee CH, Huang CY, Lee CC. Palliative Chemotherapy Affects Aggressiveness of End-of-Life Care. Oncologist 2016;21(6):771-777.

(113) Patnaik A, Doyle C, Oza AM. Palliative therapy in advanced ovarian cancer: balancing patient expectations, quality of life and cost. Anticancer Drugs 1998;9(10):869-878.

(114) Liang KY ZS. Longitudinal data analysis using generalized linear model. Biometrika 1986; 73:13-22.

(115) Richards MA, Ramirez AJ, Degner LF, Fallowfield LJ, Maher EJ, Neuberger J. Offering choice of treatment to patients with cancers. A review based on a symposium held at the 10th annual conference of The British Psychosocial Oncology Group, December 1993. Eur J Cancer 1995;31A(1):112-116.

(116) Centeno-Cortes C, Nunez-Olarte JM. Questioning diagnosis disclosure in terminal cancer patients: a prospective study evaluating patients' responses. Palliat Med 1994;8(1):39-44.

(117) Estape J, Palombo H, Hernandez E, Daniels M, Estape T, Grau JJ, et al. Cancer diagnosis disclosure in a Spanish hospital. Ann Oncol 1992;3(6):451-454.

(118) Morante E, Mateo D, Tuca A. Estado y necesidades informativas de los enfermos ingresados en una unidad de cuidados paliativos I Congreso de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Barcelona, 6-9 de diciembre de 1995.

(119) Utsumi F, Kajiyama H, Niimi K, Sekiya R, Sakata J, Suzuki S, et al. Clinical significance and predicting indicators of post-cancer-treatment survival in terminally ill patients with ovarian cancer. J Obstet Gynaecol Res 2017;43(2):365-370.

(120) Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Oncol 2011;29(16):2144-2149.

(121) Stafford RS. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. N Engl J Med 2008;358(14):1427-1429.

(122) Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. Med J Aust 2006;185(10):544-548.

(123) Blanco E. Disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales: uso compasivo y usos off-label. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. 2012;10:43-49.

(124) Gillick MR. Controlling off-label medication use. Ann Intern Med 2009;150(5):344-347.

(125) Sanchez-Munoz A, Perez-Ruiz E, Saez MI, Trigo JM, Galindo MM, Manzaneque L, et al. Limited impact of palliative chemotherapy on survival in advanced solid tumours in patients with poor performance status. Clin Transl Oncol 2011;13(6):426-429.