

Beneficio Clínico: beneficio ¿para quién?

En los últimos años, la expresión Beneficio Clínico (BC) se ha asentado de forma definitiva en la Oncología Médica para definir distintas situaciones que estimamos que están muy alejadas del sentido real que debiéramos asignarle. Sucede como con la evidencia, cuya traducción al castellano sería "prueba" pero que seguimos manteniendo con la grafía más próxima a la inglesa y, a partir de este momento, parece que le damos un carácter irrevocable a datos o conceptos que arrojan cierta luz pero que, en modo alguno, constituyen una evidencia irrebatible (como es inherente a cualquier evidencia).

La XXII edición del Diccionario de la Lengua Española define beneficio como: "Bien que se otorga o se recibe" y que ya, en la propia definición, comienza a tambalear el concepto de BC. Pero no se trata de una expresión exclusiva de la Oncología, sino que se ha aplicado y está presente en otras muchas especialidades médicas o quirúrgicas con el mismo o parecido significado.

En 2000, Jain¹ publica la revisión del tratamiento con mitoxantrone (fármaco de uso habitual en Oncología) en la esclerosis múltiple. Entre otras consideraciones, el autor indica que existe BC porque se ha demostrado que el fármaco, aplicado a las mismas dosis y con la misma frecuencia que en los pacientes oncológicos, reduce de forma significativa el número de crisis de la enfermedad.

Pero en Oncología, ¿en qué procesos se habla con mayor frecuencia de BC? Esencialmente en:

1. Tratamiento hormonal, en primera o segunda línea, del cáncer avanzado de mama.
2. Resultados de la quimioterapia paliativa en el cáncer avanzado de pulmón no microcítico, y
3. En quimioterapia paliativa de diversos tumores digestivos, especialmente colorrectal y pancreático en situación avanzada.

Salvo en el primero de los casos, el BC se aplica a tumores poco sensibles a la quimioterapia en situación metástatica y con escasas tasas de respuesta. No existe ningún trabajo en el que se aplique el criterio del BC a los resultados obtenidos con quimioterapia en cáncer de mama metástatico, a otros tumores químicosensibles o incluso a aquellos quimiorresistentes cuando, realmente, en estos casos sí podemos hablar de beneficio sin riesgo a equivocarnos. Cuando se permiten –como en cánceres avanzados de pulmón y colorrectal– estudios que comparan la quimioterapia con el mejor tratamiento de soporte, es que hubiera sido posible una supervivencia similar y de hecho, aunque los trabajos clásicos demuestran la superioridad en la supervivencia con significación estadística, las cifras absolutas no tienen una repercusión clínica notable. Este tipo de estudios no hubiera sido posible –por motivos éticos– en otros procesos oncológicos donde, entre tratar y no tratar, las diferencias en la supervivencia habrían de ser abismales.

Pero, ¿a qué llamamos, generalmente, BC en Oncología? Generalmente, a la suma de las respuestas objetivas (completas y parciales) y las estabilizaciones cuando éstas duran al menos seis meses (24 semanas).

¿Por qué esta situación equivale a BC? Porque la supervivencia de los pacientes con tumores que responden es aproximadamente la misma de la de los que presentan enfermedad estable, y significativamente superior a la de los enfermos cuya enfermedad progresiva. Este es un hecho conocido en la oncología desde antaño; incluso en determinados procesos, la supervivencia de los pacientes en respuesta completa es superior a la de los que están en respuesta parcial. El problema radica en que estamos hablando de neoplasias poco sensibles a la quimioterapia, en las que, en el mejor de los casos, se consiguen respuestas parciales. La pregunta que emerge de la consideración del BC en Oncología es: las estabilizaciones, en cuanto a supervivencia, ¿son tan buenas como las respuestas objetivas o éstas tienen tan poca repercusión como las estabilizaciones?

Las largas estabilizaciones en tumores colorrectales avanzados son un hecho frecuente e independiente del tratamiento.

Si nos centramos en el cáncer de mama metástatico, en la Tabla I se recogen los resultados de dos estudios que comparan anastrozol y tamoxifeno como primera línea de tratamiento hormonal paliativo^{2,3}.

A. Duque-Amusco y cols.

TABLA I

Autor	Fármacos	Resp. Obj (%)	BC (%)
Bonnetterre et al ²	Anastrozol ²	32,9	56,2
	Tamoxifeno	32,6	55,5
Nabholtz ³	Anastrozol ³	21	59
	Tamoxifeno	17	46

A pesar de que los índices comparativos de respuesta en los dos estudios son distintos, el BC es similar en cualquiera de las situaciones. Sin embargo, en el trabajo de Bernhard et al⁴, el tratamiento hormonal en segunda línea tras la progresión con tamoxifeno consigue una supervivencia similar entre las mujeres que presentan respuesta completa, parcial o estabilización superior a seis meses. Si la mejoría de los síntomas hubiera sido similar en los tres grupos, habría que concluir que el BC fue un hecho real, pero las enfermas con tumores que respondieron presentaron una mayor sensación de bienestar, mejor humor, más apetito y menos astenia. Conclusión: aunque la supervivencia fue la misma, el BC fue mayor entre las enfermas con tumores que respondieron. Efectivamente, BC no tuvo nada que ver con la supervivencia.

Carlini et al.⁵ publicaron un estudio en el que mujeres afectas de cáncer de mama metastásico eran tratadas con formestano tras el fracaso de otras aromatasa. A pesar de que las respuestas fueron inferiores al 10%, el BC alcanzó al 55% de las pacientes. No se realizó ningún test sobre calidad de vida de las enfermas y se aplicó, para determinar el BC, un criterio estrictamente médico.

Mouridsen et al.⁶ publicaron en 2001 un nuevo estudio comparativo entre letrozol y tamoxifeno como primera línea de tratamiento paliativo en mujeres con cáncer avanzado de mama. Además de un mayor índice de respuestas con el primer fármaco, 30% frente a 20%, se calificó como mayor el BC obtenido por el letrozol: 49% frente a 38%. Sin embargo, el número de estabilizaciones fue idéntico en ambos brazos. ¿Estaba la supervivencia relacionada con las respuestas?

La gran mayoría de los trabajos que se publican y que exponemos no tienen estudio de calidad de vida (CDV). Porque, ¿CDV y BC tienen algo en común? ¿Debería ser la CDV la finalidad fundamental de cualquier tratamiento paliativo? Rolla et al.⁷ consideran que la interpretación de los resultados de las encuestas sobre CDV no es fácil y que BC se ha desarrollado como un nuevo parámetro que intenta valorar los efectos beneficiosos de un tratamiento sobre los síntomas, además de comprobar la efectividad del mismo de acuerdo con los criterios establecidos para la valoración de las respuestas. En suma, se trataría de deducir el BC a través de los resultados de la CDV. Pero ésta, que es la teoría que queremos defender en este trabajo, no es, al parecer, la inquietud de la mayoría de los investigadores del BC. Espinosa et al.⁸ estiman, y a nosotros así nos lo parece, que es más fácil conocer el BC de un tratamiento que la propia CVD, porque en aquél no hay que validar ninguna escala y porque la valoración del BC se puede hacer de forma individualizada.

En cáncer de pulmón, los criterios, con escasas variaciones, son similares a los anteriormente reseñados o acoplados a los síntomas presentes.

Vansteenkiste et al.⁹ aplican el BC tanto a pacientes con tumores que responden como a aquellos que progresan, utilizando los mismos criterios que se esgrimen para el cáncer de páncreas: síntomas, cambios en el "performance status" (PS) y peso. Si los dos primeros parámetros no mejoran pero existe ganancia de peso, es suficiente para que los autores consideren que ha existido BC. Un requisito tan pobre no parece dotar de fortaleza precisamente a un concepto tan ambiguo.

Gridelli et al.¹⁰ valoraron la CDV de los pacientes mayores de 70 años afectos de cáncer avanzado de pulmón y compararon la monoquimioterapia con el mejor tratamiento de soporte. Los enfermos con quimioterapia (vinorelbina) presentaron una mejoría del dolor, con menor requerimiento de analgésicos y disminución de la disnea. Sencillamente, una mejoría de síntomas que podría calificarse como BC si no fuera porque los autores valoraron como hechos negativos la caída del cabello, las náuseas y vómitos, el estreñimiento y la neuropatía periférica.

En cáncer microcítico de pulmón, el empleo de quimioterapia asociada o no a acetato de megestrol demostró que en el grupo tratado con ambos fármacos el número de respuestas fue menor sin que hubiera un aumento significativo de los "ítems" que se consideraban de antemano como positivos¹¹.

Cesano et al.¹² consideran que la estabilización, al menos durante ocho semanas, de los pacientes con cáncer

avanzado de pulmón tratados en primera línea con topotecán oral, como fármaco único o en combinación, sería suficiente como para hablar de BC ya que la supervivencia de esos enfermos estuvo cercana a la de los que respondieron y por encima de los que progresaron. ¿Cuál fue el índice de respuestas?: 13,1%, próximo al que se consigue con placebo.

Los trabajos de Burris et al.¹³ y Tannock et al.¹⁴ sentaron las bases para recomendar la gencitabina en cáncer avanzado de páncreas resistente al 5-FU, y el mitoxantrone asociado a la prednisona en cáncer de próstata hormonoresistente. Feliú et al.¹⁵ exponen que la asociación de gencitabina y UFT modulado con leucovorin produce un 47% de BC aunque las respuestas sean del 16%. ¿Por qué? Porque hay una mejoría del estado general, disminución del dolor, menor consumo de analgésicos y aumento del peso. Afortunadamente se ha obviado la supervivencia como parámetro para la medición de BC.

Cartwright et al.¹⁶ valoran la mejoría de síntomas en cáncer de páncreas tratado con capecitabina oral. Como en el caso anterior, contrasta el índice de respuesta, 7,3%, con el grado de BC: 24%.

Son numerosos los trabajos en cáncer avanzado colorrectal en los que se sigue considerando el BC como la suma de las respuestas objetivas y las estabilizaciones que superan las 24 semanas^{17, 18}, o en los que se determina la calidad de vida mediante cuestionarios validados¹⁹.

Pero si, como venimos afirmando, BC tiene algo que ver con CDV, ésta depende no sólo del tipo de enfermedad sino también de las características de los pacientes y de los abandonos del tratamiento. La mayoría de los cuestionarios de CDV son complejos y deberían simplificarse para facilitar su interpretación. Los propios pacientes rehusan llenarlos, más si son ancianos, tienen un mal estado general y su nivel cultural es más bajo²⁰. Esta sería la gran ventaja de un cuestionario de BC: podría individualizarse por paciente en función de sus síntomas dominantes.

Bayés y Moreira publican un trabajo en Medicina Clínica²¹ en el que concluyen que lo importante es cómo se siente el paciente y no lo que pensamos los médicos de cómo debería sentirse basados en mediciones clínicas. Esto contrasta claramente con la nueva tendencia paternalista que emana de un criterio erróneo (el del BC) y estrictamente médico, en el que el paciente tiene poco que decir cuando debería decirlo todo.

Nos parece esencial el trabajo de Markman²² para comprender el error que cometemos cuando al hablar de BC hablamos de otras cosas; en él cuestiona la adjudicación de la expresión BC, entre otras cosas, a una respuesta antitumoral porque:

1. La reducción de una masa tumoral mediante tratamiento puede no redundar en una mejoría de los síntomas.
2. La toxicidad de la quimioterapia puede enmascarar síntomas de mejoría.
3. La reducción tumoral puede no coincidir con la localización que provoca más síntomas.
4. Los síntomas pueden mejorar sin que se reduzca el tumor (puede haber incluso progresión).
5. La reducción tumoral puede tener un impacto emocional en el enfermo y en la familia que haga difícil la interpretación de los síntomas preexistentes. Es posible que hasta ese momento el paciente se encontrara peor.

Beneficio y beneficencia tienen la misma raíz etimológica. El médico está obligado al principio bioético de beneficencia (hacer el bien) cuando aspira a una ética de máximos, pero parece que olvidamos con frecuencia que el beneficio sólo lo es cuando el enfermo así lo percibe. Todo intento de beneficiar que no consigue este fin, se queda en un mero ejercicio de la voluntad. Sin embargo, todo nuestro quehacer tendrá siempre una respuesta inequívoca a la pregunta que día a día formulamos: ¿cómo se encuentra? o ¿cómo está?

La contestación de nuestros enfermos, por breve que sea, constituirá la síntesis de la evolución de los síntomas. De aquí podremos deducir, sin posibilidad de error, si nuestro tratamiento consigue el objetivo que nos propusimos. Poco importa la mejoría de una imagen radiológica o la disminución de un marcador tumoral si el paciente mantiene con la misma intensidad los síntomas previos al tratamiento.

El BC siempre será –siempre deberá ser– la expresión correspondiente a la mejoría de los síntomas presentes. Cualquier consideración que pase por otros criterios, especialmente si son de decisión exclusivamente médica, siempre representará un error conceptual.

Cuando estamos intentando desterrar todo vestigio de paternalismo en la Medicina, no podemos incorporar nuevas expresiones cuya interpretación dependa únicamente de una decisión de los profesionales y a la que es ajeno el propio paciente. Al menos, que BC sea una decisión compartida y aceptada.

Pero el BC, como se concibe hoy, no es beneficio. Es otra cosa que requiere un cambio de nombre. Búsquesele.

A. Duque-Amusco, L. de la Cruz Merino, A. Albero Tamarit

Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario "Virgen Macarena". Sevilla

Bibliografía

1. Jain KK. Evaluation of mitoxantrone for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000; 9:1139-49.
 2. Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac P, Koralewski I, et al. Anastrozole vs. tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the tamoxifen or Arimidex randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*, 2000, 18:3748-57.
 3. Nabholz JM, Budzar A, Pollac M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: Results of a North American multicenter randomized study. *J Clin Oncoll*, 2000, 18:3758-67.
 4. Bernhard J, Thürlimann B, Hsu Schmitz SF, et al. Defining Clinical Benefit in postmenopausal patients with breast cancer under second-line endocrine treatment: Does quality of life matter? *J Clin Oncol*, 1999; 17:1672-82.
 5. Carlini P, Frassoldati S, De Marco S, et al. Formestane, a steroidal aromatase inhibitor after failure of non-steroidal aromatase inhibitors (anastrozole and letrozole): Is a clinical benefit still achievable? *Ann Oncol*, 2001; 12:1539-43.
 6. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Yan, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen first-line for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2001; 19:2596-606.
 7. Roila F, Cortesi E. Quality of life as a primary end point in oncology. *Ann Oncol*, 2001; suppl 3, 12:3-6.
 8. Espinosa E, Zamora P, González-Barón M. Calidad de vida y beneficio clínico en Oncología. *Med Clin (Barna)*.
 9. Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, et al. Clinical benefit response in advanced non-small-cell lung cancer: A multicentre prospective randomized phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin vindesine. *Ann Oncol*, 2002, 12: 1221-30.
 10. Gridelli C, Perrone A, Nelli F, Ramponi S, De Marinis F, The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72.
 11. Rowland KM, Loprinzi CL, Jett JR, et al. Randomized double-blind placebo in extensive-stage small-cell lung cancer. A North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol*, 1996; 14:135-41.
 12. Cesano A, Lane SR, Ross GA, Fields SZ. Stabilization of disease as an indicator of clinical benefit associated with chemotherapy in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Oncol* 2000, 17:587-90.
 13. Burris II HA, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol*, 1997; 15:2403-3.
 14. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic and hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*, 1998; 16:803-4.
 15. Feliú J, López-Álvarez MP, Jaraiz MA, et al. Phase II trial of gemcitabine and UFT modulated by leucovorin in patients with advanced pancreatic cancer. The ONCOPAZ Cooperative Group. *Cancer*, 2000; 89:1706-13.
 16. Cartwright TH, Cohn A, Varkey JA, et al. Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol*, 2002; 20:160-4.
 17. Díaz-Rubio E, Sastre J, Abad A, et al. UFT plus or minus calcium folinate for metastatic colorectal cancer in older patients. *Oncology*, 1999 (supp), 3:35-40.
 18. Díaz-Rubio E, Jimeno J, Antón A, et al. A prospective randomized trial of continuous infusion 5-Flouracil (5-FU) versus 5-FU plus cisplatin in patients with advanced colorectal cancer. *Am J Clin Oncol*, 1992; 15(1):50-60.
 19. Doullard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 2000; 335:1041-7.
 20. Ballatori E. Unsolved problems in evaluating the quality of life of cancer patients. *Ann of Oncol*, 2001; 12 (suppl):11-3.
 21. Bayés R, Moreira M. El punto de vista del paciente en la práctica clínica hospitalaria. *Med Clin (Barna)*, 2000; 115:141-4.
 22. Markman M. Clinical response versus clinical benefit in oncology: not necessarily equivalent terms. *J Cancer Clin Oncol*, 1997; 123:363-4.
-

Correspondencia:
Dr. A. Duque-Amusco
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario "Virgen Macarena"
Avda. Dr. Fedriani, s/n
E-41009 Sevilla
E-mail: adquea@arrakis.es