

# 4. Quimioterapia y radioterapia paliativa

## Pregunta a responder:

El uso de quimioterapia/radioterapia paliativa en niños, niñas y adolescentes en CPP ¿aumenta la supervivencia, calidad de vida, y/o mejora el control de los síntomas?

## Recomendaciones

1. En la atención a los síntomas en CPP se propone una evaluación individualizada para diagnosticar y, en la medida de lo posible, tratar las causas específicas. En pacientes pediátricos con cáncer avanzado en cuidados paliativos debería valorarse en cada caso concreto, según la localización y el tipo de tumor, el uso de la radioterapia paliativa [Débil a favor].
2. Los profesionales sanitarios deben explicar al paciente (según su nivel de desarrollo), y a la familia, los beneficios, los riesgos, y la posibilidad de presencia de sufrimiento asociado de las opciones de tratamiento (radioterapia paliativa, quimioterapia paliativa, o medidas de soporte), de manera honesta, sencilla, cercana, accesible, y coherente, expresando toda la información pertinente para que participen en la decisión. Además de una escucha activa y silencios apropiados, para poder conocer sus necesidades en cada momento [BPC].
3. Los profesionales sanitarios deben reforzar la información sobre el pronóstico del paciente en CPP y las opciones de tratamiento disponibles en cada momento del curso de la enfermedad, adaptándose a las necesidades individuales del paciente y la familia, con la finalidad de generar unas expectativas realistas [BPC].

Para los aspectos relacionados con los procesos de comunicación y de toma de decisiones sobre el tratamiento, se sugiere consultar las recomendaciones de los capítulos 5 y 6 de la guía.

## Justificación

*Justificación breve de las recomendaciones, destacando los juicios del GEG en cuanto a los criterios clave que motivaron las recomendaciones finales.*

El GEG considera que la RT paliativa puede integrarse en el proceso de atención al final de la vida de los niños, niñas y adolescentes con cáncer incurable. Aunque la evidencia es de muy baja calidad,

todas las series muestran que la RT paliativa mejora los síntomas en la mayoría de los pacientes, sin asociarse con una toxicidad significativa.

El GEG ha decidido no formular ninguna recomendación sobre la QT paliativa a partir de la evidencia identificada. Será necesario disponer de más estudios sobre la efectividad y seguridad de su uso en la edad pediátrica.

Finalmente, se han formulado consideraciones prácticas generales sobre la necesidad de clarificar el objetivo del tratamiento al paciente y la familia para evitar, en la medida de lo posible, expectativas poco realistas que resulten en tratamientos innecesarios.

### **Justificación detallada**

*Justificación más detallada de los juicios del GEG sobre cada uno de los criterios más importantes para las recomendaciones formuladas.*

La certidumbre sobre el efecto de las intervenciones se valoró como muy baja debido a las limitaciones metodológicas inherentes al diseño observacional retrospectivo y sin grupo control de la mayoría de los estudios.

- La evidencia identificada incluye 7 estudios observacionales retrospectivos sin grupo control<sup>34-40</sup> que investigan los efectos de la RT paliativa sobre el control de los síntomas (dolor, síntomas neurológicos, disnea, etc.), así como la proporción y grado de toxicidad radioinducida, en pacientes pediátricos con cáncer avanzado. También se han identificado un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECA)<sup>41</sup> y un estudio observacional prospectivo sin grupo control<sup>42</sup> que investigan el efecto de la QT metronómica\* en la supervivencia libre de progresión y la calidad de vida en pacientes pediátricos con cáncer recurrente o metastásico.
- Al comparar las series entre sí se observan amplias diferencias en las medianas de las dosis de radiación (oscilan entre 15 Gy y 40 Gy) y en las medianas de los tiempos de los cursos de RT (oscilan entre 9 y 16 días). Los pacientes tratados con QT metronómica recibieron dosis bajas por vía oral de talidomida, celecoxib, etopósido y ciclofosfamida en régimen ininterrumpido<sup>41,42</sup>. Los regímenes de tratamiento de los dos estudios difieren en las dosis y la combinación de fármacos administrados.
- Los estudios incluyen grupos de pacientes con diferentes tipos de neoplasias, excepto dos estudios que consideran pacientes con osteosarcoma<sup>35</sup> y neuroblastoma<sup>40</sup>, respectivamente. Los pacientes presentaban en su mayoría una neoplasia extracraneal no hematológica como neuroblastoma, rhabdomioma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, etc.

\*La quimioterapia metronómica es un tipo de quimioterapia cuya toxicidad es mínima. Consiste en administrar agentes antineoplásicos habituales a intervalos muy próximos uno del otro y a dosis relativamente bajas durante un tiempo prolongado y sin periodos de descanso farmacológico<sup>43</sup>.

La evidencia sugiere un balance de los efectos deseables e indeseables favorable a la RT paliativa. La tasa de respuesta parcial o completa al tratamiento de los síntomas oscila entre el 60,6%<sup>37</sup> y el 77%<sup>38</sup>, frente a una tasa de efectos adversos que se encuentra entre el 6% y el 54%, la mayoría de ellos leves (Grado 1 o 2 y ninguno > 3). Cabe señalar que un estudio muestra una tasa de respuesta al tratamiento significativamente inferior en los pacientes que se encontraban en los últimos 30 días de vida<sup>38</sup>.

En el caso de la QT paliativa, el ECA que compara el tratamiento con QT metronómica frente a tratamiento de soporte más placebo no observa diferencias en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global. La toxicidad grado 3 o 4 mostró los siguientes resultados (control vs. intervención): anemia (7,1% vs 11,7%), neutropenia (0% vs 10,7%), trombocitopenia (0% vs 10,7%), neutropenia febril (0% vs 8,8%). Una serie de 17 casos observa una mejoría transitoria de la calidad de vida en el 35% (n=7) de los pacientes. El 76% de los pacientes presentaron efectos adversos grado III o IV.

Además, el GEG tuvo en cuenta la importancia de clarificar el objetivo del tratamiento a los pacientes y sus familias. Los padres de los niños, niñas y adolescentes con cáncer tienen respuestas complejas a las recomendaciones de los profesionales sanitarios, lo que les puede generar dificultades para distinguir entre el tratamiento directo de la enfermedad y el dirigido al alivio de los síntomas.

## De la evidencia a la recomendación

*En este apartado se presenta el contenido de la tabla de formulación de recomendaciones (Evidence to Decision framework) creada por el grupo GRADE, que estructura la información que debe considerar el GEG para pasar de la evidencia a la formulación de recomendaciones. Para cada criterio se hace constar el juicio del GEG sobre el mismo, la evidencia procedente de la investigación y las potenciales consideraciones adicionales.*

### a) ¿Es prioritario este problema?

- **Juicio:** Sí
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La indicación de quimioterapia (QT) paliativa, radioterapia (RT) paliativa o recibir sólo tratamiento de soporte se fundamenta en el criterio médico, y es consensuada con la familia y el paciente. Es una decisión muy importante y difícil para las familias de los niños, niñas y adolescentes con un cáncer avanzado. A pesar de ello, los resultados tras la administración de QT o RT paliativa en pacientes en edad pediátrica no se conocen de forma precisa y rigurosa.

- **Consideraciones adicionales:** Ninguna

## b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** Variable
- **Evidencia procedente de la investigación:**

*En este apartado se presentan los resultados por desenlace o variable de resultado (dolor, calidad de vida, analgesia de rescate), indicando el número de estudios en cada caso.*

### **Variable de resultado: control de síntomas** (RT paliativa: 5 estudios)

1. Un estudio que incluyó 50 pacientes en edad pediátrica con cáncer avanzado observó una resolución de los síntomas parcial o completa en el 77% (61/79) de los cursos de RT. La respuesta fue parcial o completa en el 80% (n=37) de los cursos de RT indicados por dolor, en el 71% (n=10) de los indicados por síntomas neurológicos, y en el 62% (n=5) de los indicados por disnea. Los pacientes en los últimos 30 días de vida respondieron significativamente peor que los pacientes que sobrevivieron >30 días tras la RT [28% (n=4) vs. 89% (n=57),  $p<0,0001$ ]<sup>38</sup>.
2. Un estudio realizado en Brasil (39 pacientes) y EEUU (49 pacientes) muestra que el 67% (65/102) de los cursos de RT tuvieron una respuesta favorable, parcial o completa, al tratamiento de los síntomas. El alivio del dolor tuvo lugar en el 83% (52/63) de los casos, de los cuales el 46% (24/52) disminuyeron o cesaron el uso de opioides<sup>34</sup>.
3. Un estudio que incluyó 20 pacientes con osteosarcoma observa un 75% (24/32 cursos de RT) de resolución de los síntomas, parcial o completa. Respondió el 75% (n=18) de los casos tratados por dolor; 6 de 17 pacientes interrumpieron el tratamiento con opioides<sup>35</sup>.
4. Un estudio que investiga el resultado del tratamiento paliativo con RT hipofraccionada (>1 pero <5 fracciones con >3 Gy por fracción una vez al día) en 62 pacientes pediátricos con cáncer recurrente o metastásico, muestra que la respuesta de los síntomas a la RT fue completa o parcial en el 60,6% (63/104) de las lesiones irradiadas. Por indicación, el 63,2% (43/68) de los casos experimentó alivio del dolor, y el 100% (7/7) mejoró los síntomas neurológicos<sup>37</sup>.
5. Un estudio encuentra una resolución total o parcial de los síntomas en el 73% (60/82) de los cursos de RT que recibieron 44 pacientes pediátricos con cáncer avanzado. El 80% (n=33) respondió al tratamiento del dolor, el 58% (n=14) al tratamiento de los síntomas neurológicos y el 55% (n=6) mejoró su disnea<sup>39</sup>.

### **Variable de resultado: tiempo de control de los síntomas** (RT paliativa: 2 estudios)

1. Un estudio que incluyó 20 pacientes con osteosarcoma que recibieron RT paliativa obtiene una mediana de duración del control de los síntomas de 140 días (rango 1 – 882). La mediana de duración del alivio del dolor fue de 77 días (rango 1 – 785)<sup>35</sup>.
2. Un estudio (46 pacientes) que analiza los resultados del tratamiento de síntomas con RT paliativa observa que el 58,7% (27/46) mejora durante la RT y el 56,5% (26/46) a los 0 – 3 meses. A los 3 – 6 meses esta cifra desciende a 17,4% (8/46), y a los 6 – 12 meses sólo el 6,5% (3/46) permanece estable<sup>36</sup>.

**Variable de resultado: supervivencia libre de progresión** (RT paliativa: 1 estudio, QT paliativa: 1 estudio)

1. Un estudio que investiga el resultado del tratamiento paliativo con RT hipofraccionada (>1 pero <5 fracciones con >3 Gy por fracción una vez al día) en 62 pacientes pediátricos con cáncer recurrente o metastásico, observa una tasa de supervivencia libre de progresión al año y a los dos años de 31% y 20%, respectivamente<sup>37</sup>.
2. Un estudio realizado en 108 pacientes con neoplasia extracraneal no hematológica avanzada que compara el tratamiento con QT metronómica frente a placebo, obtiene un HR de supervivencia libre de progresión de 0,69 (IC95% 0,47 a 1,03; p= 0,07)<sup>41</sup>.

**Variable de resultado: supervivencia global** (RT paliativa: 1 estudio, QT paliativa: 1 estudio)

1. Un estudio que investiga el resultado del tratamiento paliativo con RT hipofraccionada (>1 pero <5 fracciones con >3 Gy por fracción una vez al día) en 62 pacientes pediátricos con cáncer recurrente o metastásico, observa una tasa de supervivencia global al año y a los dos años de 44% y 28%, respectivamente<sup>37</sup>.
2. Un estudio realizado en 108 pacientes con neoplasia extracraneal no hematológica avanzada que compara el tratamiento con QT metronómica frente a placebo, muestra una supervivencia global de 85 días (IC95% 61 a 123 días) en el grupo placebo y 85 días (IC95%, 69 a 113 días) en el grupo intervención ( $p=0,13$ )<sup>41</sup>.

**Variable de resultado: calidad de vida** (QT paliativa: 1 estudio)

1. Los resultados de un estudio que incluye a 17 pacientes pediátricos con neoplasias refractarias que recibieron QT metronómica sugieren una mejoría transitoria de la calidad de vida en el 35% (n=6) de los pacientes, según las escalas de Karnofsky–Lansky\* (10 puntos en 5 pacientes y 20 puntos en 1 paciente). La diferencia respecto a las puntuaciones basales fue estadísticamente significativa ( $p = 0,02$ )<sup>42</sup>.

\* Miden el estado funcional o performance status de un paciente que se define como el nivel de actividad que puede realizar un individuo y su capacidad para autocuidado. La escala Karnofsky ha sido diseñada para >16 años, la escala Lansky para ≤16 años. Rango de puntuaciones de 10 (restricción grave) – 100 (actividad normal)<sup>44,45</sup>.

- **Consideraciones adicionales:** No se han identificado estudios que evalúen la efectividad de la QT paliativa en el control de los síntomas.

**c) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?**

- **Juicio:** Variable
- **Evidencia procedente de la investigación:** (RT paliativa: 6 estudios, QT paliativa: 2 estudios)
  1. Un estudio realizado en Brasil (39 pacientes) y EEUU (49 pacientes) muestra que un 54% (n=53) de los pacientes presentaron toxicidad de grado 1 o 2 y sólo 4 pacientes toxicidad de grado 3<sup>34</sup>.
  2. En un estudio que incluyó pacientes con osteosarcoma que recibieron RT paliativa, el 12,5% (4/20) presentó toxicidad de grado 1 y 1 paciente toxicidad de grado 2<sup>35</sup>.
  3. Un estudio que analiza los resultados del tratamiento de síntomas con RT paliativa registra un 24% (18/76) de toxicidad en el total de cursos de RT, la mayoría de grado 1 – 2 (16/76)<sup>36</sup>.
  4. Un estudio que investiga el resultado del tratamiento paliativo con RT hipofraccionada (>1 pero <5 fracciones con >3 Gy por fracción una vez al día) registra 7 cursos de 104 (6,7%) con toxicidad de grado ≥3 de las que 5 fueron grado 3. No hubo toxicidad grado 5<sup>37</sup>.
  5. Un estudio en 44 pacientes pediátricos con cáncer avanzado que recibieron RT paliativa observa efectos adversos agudos y de grado <3: náusea leve y autolimitada (3,6%), dermatitis (6 %), y fatiga (3,6%)<sup>39</sup>.
  6. Un estudio que analiza los resultados del uso de RT paliativa en 34 pacientes con neuroblastoma metastásico encuentra un solo caso de toxicidad (grado 3) asociada a la RT<sup>40</sup>.
  7. En un estudio que compara el tratamiento con QT metronómica (n=56) frente a placebo (n=52), la toxicidad grado 3 o 4 en ambos grupos mostró los siguientes resultados (control vs. intervención): anemia (7,1% vs 11,7%), neutropenia (0% vs 10,7%), trombocitopenia (0%vs 10,7%), neutropenia febril (0% vs 8,8%). El efecto adverso no hematológico más frecuente fue la mucositis (grado 1-2, 8,8%; grado 3-4, 5,3%) en el grupo intervención<sup>41</sup>.
  8. Los resultados de toxicidad de un estudio en pacientes pediátricos con neoplasias refractarias que recibieron QT metronómica muestran que 13 (76%) pacientes presentaron efectos adversos grado 3 o 4, principalmente neutropenia e infecciones

(53%, n=9). Dos pacientes tuvieron una infección que les causó la muerte (grado 5), una de ellas atribuible al tratamiento<sup>42</sup>.

- **Consideraciones adicionales:** Ninguna

**d) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?**

- **Juicio:** muy baja
- **Evidencia procedente de la investigación:**

La calidad global de la evidencia es muy baja debido a las limitaciones metodológicas inherentes al diseño observacional retrospectivo y sin grupo control de los estudios. El ECA que compara el tratamiento con QT metronómica frente a placebo fue considerado de calidad alta.

- **Consideraciones adicionales:** Ninguna

**e) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo valoran los pacientes los desenlaces principales?**

- **Juicio:** la incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La revisión sistemática no ha identificado estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Ninguna

**f) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**

- **Juicio:** Radioterapia paliativa: probablemente favorece a la intervención.  
Quimioterapia paliativa: desconocido.

- **Evidencia procedente de la investigación:**

El uso de radiación con fines paliativos mejoró los síntomas en la mayoría de los pacientes (entre el 77%<sup>38</sup> y el 60,6%<sup>37</sup>), sin asociarse con toxicidad significativa. Esto sugiere la existencia de un balance beneficio/riesgo favorable al uso de la RT paliativa.

Una de las series observa una tasa de respuesta favorable de sólo el 28% en los pacientes que recibieron radioterapia durante los últimos 30 días de vida. Este resultado sugiere que el uso de RT paliativa durante los últimos 30 días de vida podría no estar justificado.

No es posible evaluar la relación beneficio-riesgo de la administración de QT paliativa en pacientes en edad pediátrica a partir de la evidencia identificada.

- **Consideraciones adicionales:** Ninguna.

**g) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?**

- **Juicio:** Baja
- **Evidencia procedente de la investigación:** La revisión sistemática no ha identificado estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Estos pacientes reciben con frecuencia un tratamiento individualizado lo que hace difícil realizar estimaciones (valoración monetaria) sobre los recursos utilizados.

**h) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?**

- **Juicio:** No hay estudios incluidos.
- **Evidencia procedente de la investigación:** La revisión sistemática no ha identificado estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Para esta pregunta se decidió evaluar el uso de recursos y costes de la QT y RT paliativas al considerar que era un factor que podía tener influencia a la hora de formular las recomendaciones. La revisión sistemática no encontró evidencia económica.

**i) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?**

- **Juicio:** desconocido
- **Evidencia procedente de la investigación:** La revisión sistemática no ha identificado estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Ninguna

**j) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?**

- **Juicio:** reducido
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han identificado estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** Estos pacientes se tratan en unidades de referencia desde el inicio de su enfermedad y es ahí donde se plantea, si es el caso, la administración de QT o RT paliativa. Todas las CCAA cuentan con, al menos, una Unidad de Oncología Pediátrica<sup>46</sup>.

**k) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?**

- **Juicio:** variable
- **Evidencia procedente de la investigación:**



Un estudio que explora las expectativas acerca de los beneficios de la RT paliativa observó que el 76% de los padres esperaba que el tratamiento aumentara el tiempo de supervivencia, mientras que el 40% esperaba la curación, todo ello a pesar de haber sido informados previamente sobre las indicaciones y posibles resultados de la RT paliativa<sup>47</sup>.

Un estudio que comparaba las preferencias de tratamiento al final de la vida de profesionales sanitarios y padres de pacientes pediátricos (QT paliativa o sólo tratamiento de soporte), observó que significativamente más padres (42/77, 54,5%) que profesionales sanitarios (20/128, 15,6%) apoyaban la QT paliativa (Wilcoxon rank-sum test,  $p < 0,0001$ ). Además, observa que los padres priorizan la esperanza como el factor más importante para tomar la decisión<sup>48</sup>.

- **Consideraciones adicionales:**

Es importante clarificar el objetivo del tratamiento a los pacientes y sus familias. Los padres de los niños, niñas y adolescentes con cáncer tienen respuestas complejas a las recomendaciones de los profesionales sanitarios lo que les puede generar dificultades para distinguir entre el tratamiento directo de la enfermedad y el dirigido al alivio de los síntomas.

La incongruencia entre las preferencias de los padres y el criterio de los profesionales puede enmascarar la existencia de problemas de comunicación o expectativas poco realistas.

#### I) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** probablemente sí
- **Evidencia procedente de la investigación:** No se han identificado estudios que respondieran a la pregunta.
- **Consideraciones adicionales:** ninguna.