

ASPECTOS Y TENDENCIAS ACTUALES EN LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA

Dr. Carlos Alberto Parga

Médico Oncólogo
Docente de la III Cátedra de Clínica Médica
Universidad Nacional de Cuyo - Mendoza - Argentina

RESUMEN

La quimioterapia antineoplásica ha realizado recientes avances. Ellos están relacionados con la incorporación de nuevos citostáticos, racionalización de los esquemas de tratamiento e investigaciones conexas. En este trabajo se hace una revisión breve del origen, fundamentos y objetivos de la quimioterapia, para pasar luego a la clasificación de los citostáticos y al examen más detallado de tres de ellos (nitrosoureas, cis-platino y derivados podofilínicos) que parecen aportar nuevas posibilidades al tratamiento de los tumores germinales de testículo y ovario y del sistema nervioso. Por último, se hace referencia muy somera a algunas de las tendencias que surgen en esta área en la presente década.

SUMMARY

Antitumor chemotherapy has recent improvements. They are related in part to development and use of new drugs, more rational chemotherapeutic approaches and correlated research. This paper makes a review of origin, basis and finalities of chemotherapy and thereafter describes three new chemotherapeutic agents, that seems to improve the results of germinal tumors (testes and ovary) and CNS's tumors treatment. Finally, a brief reference to some new trends in cancer chemotherapy in this decade is made.

I. ORIGEN Y EVOLUCION

Como ocurre en otros casos, podemos considerar el comienzo de la quimioterapia antineoplásica como un subproducto beneficioso de la guerra. En efecto, el origen de esta rama terapéutica hemos de rastrearlo en época relativamente reciente, hacia 1945 o sea en la inmediata posguerra. Pero los primeros citostáticos utilizados fueron las mostazas nitrogenadas y algunos derivados, productos éstos inicialmente desarrollados como gases tóxicos durante la Primera Guerra Mundial. La observación de que estas sustancias podían lesionar los tejidos, alterando el crecimiento celular, llevó a la tentativa de utilizarlos para detener el desarrollo tumoral. Así, paradójicamente, una sustancia originalmente deletérea permitió evidenciar por vez primera que las neoplasias eran pasibles de un tratamiento "químico" además de los ya tradicionales quirúrgico y radiante.

Nadie podía prever en esos períodos iniciales la magnitud de los problemas que deberían afrontar esta nueva subespecialidad y el vertiginoso desarrollo que provocaría en numerosos campos del conocimiento biológico para fundamentar y perfeccionar su aplicación. Baste acotar que, a partir del uso empírico y por lo tanto azaroso de los primeros citostáticos, se llega en la actualidad a una serie rigurosa de pruebas a que debe ser sometida cada droga antes de su utilización en seres humanos y que incluyen:

1. Verificación de sus propiedades citostáticas o citotóxicas.
2. Aplicación a diversos tumores experimentales o espontáneos para delimitar el "aspecto" antineoplásico del agente y probable utilidad.
3. Análisis de su estructura química, propiedades físicas, metabolismo, mecanismo de acción y relación con otros citostáticos conocidos.
4. Evaluación de los efectos colaterales y tóxicos y su control.

5. Determinación de las dosis óptimas para obtener acción antitumoral con mínima toxicidad (cociente DE50/DT50).

No todas las sustancias que se han utilizado hasta el momento fueron tan exhaustivamente estudiadas. Pero en la última década la tendencia mundial en este campo marcha hacia protocolos cada vez más exigentes, donde se analizan no sólo las drogas aisladas (diversas dosificaciones, tiempos y vías de administración, etc.), sino además combinaciones con otras drogas antineoplásicas y con otras formas de tratamiento (cirugía, radio e inmunoterapia). Obviamente, la finalidad primaria de este intenso trabajo a nivel internacional es fundamentar objetivamente las ventajas (o desventajas) de cada esquema propuesto. Casi podríamos decir que, en esta ansia de objetividad la Oncología ha superado a otras ramas de la terapéutica; me refiero al uso intensivo y extensivo de métodos experimentales, analíticos y estadísticos para evaluar los resultados. Pero por otro lado, tal abundancia de trabajo clínico y experimental que supera las 5.000 publicaciones anuales, tanto aflujo de información a veces contradictoria y, adicionalmente, el hecho de que surgen también adelantos en citoquímica, genética, marcadores tumorales, etc., contribuye a que el panorama de la quimioterapia antineoplásica se presente confuso e inseguro para el médico no especializado. Los cambios frecuentes de esquema y dosificación contribuyen a esta inseguridad. Contrariamente, la cirugía y la radioterapia, que llevan mayor tiempo en este terreno, han tenido también mayor posibilidad de definir sus alcances y limitaciones o, en otras palabras, de precisar sus indicaciones.

Otro factor que subyace a todas estas discusiones es el hecho de que no conocemos la etiología del cáncer y, por lo tanto, toda nuestra terapéutica adolece del defecto de no ser causal y, posiblemente por ello, de una eficacia limitada. Es entonces muy natural que las pretensiones de la Quimioterapia a ocupar un lugar de primera línea en el tratamiento del cáncer, sean por lo menos discutibles. ¿Aporta ella algo novedoso y realmente efectivo? Esta pregunta puede contestarse afirma-

CUADRO I

Tumores con alto índice de remisión bajo tratamiento quimioterápico exclusivo o combinado

En 1965 (según Karnovsky)		En 1982 (varios autores)	
1. Corioncarcinoma	70%	1. Corioncarcinoma	80-100%
2. Carcinoma ovárico	30-40%	2. Tumor de Wilms	80- 90%
3. Carcinoma mamario	20-40%	3. Carcinoma mamario	50- 60%
4. Tumores germinales del testículo	2- 3%	4. Carcinoma ovárico	40- 60%
		5. Oat-cell ca. pulmonar	50- 80%
		6. T. germinales testículo	50- 70%
		7. Sarcoma de Ewing	50- 60%
		8. Sarcoma osteogénico	30- 60%
		9. Neuroblastoma	+50%
		10. Melanoma maligno	+50%

Se incluyen leucosis, linfomas Hodgkin y no-Hodgkin y mieloma múltiple.
Se incluyen sólo neoplasias con prolongación del TMS.

tivamente y sin dudas en el momento actual, con sólo tomar en consideración aquellos tumores que obtienen alto porcentaje de remisión y/o prolongación de la sobrevivencia con tratamiento quimioterápico exclusivo o combinado (Cuadro I). Pero quizá más útil e interesante que justificar el puesto de la Quimioterapia dentro de la moderna Oncología será anotar algunos de los adelantos recientes y las tendencias que parecen insinuarse en el futuro inmediato. A eso van dirigidas las secciones siguientes.

II. FUNDAMENTOS Y OBJETIVOS

En sus comienzos la quimioterapia antineoplásica fue un tratamiento empírico. Dos hechos fundamentales han contribuido a su adelanto: a) el conocimiento más preciso del ciclo de reproducción celular y de las poblaciones celulares y b) los avances de índole farmacológico y farmacocinético que facilitan la comprensión del mecanismo de acción de los citostáticos.

Sin entrar en un análisis detallado, cabe recordar que las células normales al producirse siguen una serie ordenada de momentos o fases, cuya duración y eventos se anotan en el Cuadro II. Estas determinaciones fueron

realizadas en la década del '60 mediante el uso de precursores marcados (timidina tritiada para el ADN; guanina y otros para el ARN; aminoácidos para las propeínas).

Las células neoplásicas siguen en sus divisiones estas mismas fases y, aunque el resultado final es una célula atípica o blástica, los procesos fundamentales de reproducción no son muy diferentes a los de una célula normal, excepto en algunos aspectos, como ser:

1. Que tiene mayor dificultad para reparar los daños inducidos en sus ácidos nucleicos por radiación o citostáticos.
2. Que en la mayoría de los casos, el tiempo de duplicación (T_D) es más prolongado que el de la célula normal correspondiente.
3. Que existe menor cohesión tisular con el tejido de origen, lo cual parece relacionado con la no-limitación del crecimiento.
4. Que en mayor o menor grado, toda célula neoplásica posee la propiedad de crecer a distancia del tejido originario, es decir, de dar metástasis

Es justamente este último hecho biológico el que genera las posibilidades terapéuticas respectivas de la cirugía, radio, quimio e inmunoterapia (Cuadro III).

CUADRO II

Duración de las fases del ciclo celular y drogas fase-específicas

Fase	Duración en hs.	Hecho principal	Interfieren
G 1	20 o más	Síntesis ARN y proteínas	Antimetabolitos
S (síntesis)	6-8	Duplicación ADN	Antibióticos
G 2	1-4	Célula tetraploide	Antib./Antimetab.
M (mitosis)	1/2-1	División cromosomas	Deriv. vinca y podófilo
G O	Indefinido	Síntesis mínima	

Nota: Los agentes alquilantes, por no ser fase-específicos pueden afectar cualquiera de las fases, pero su acción se evidencia en el momento de la división cromosómica.

CUADRO III

Recursos terapéuticos frente a las neoplasias

	Ventajas	Desventajas
CIRUGIA (C)	Puede extirpar totalmente el tumor o gran parte de él, los ganglios regionales y las macrometástasis. Permite evaluar extensión anatómica local y regional.	Origina secuelas funcionales y/o estéticas importantes. No trata las micrometástasis. Limitada por las estructuras anatómicas y estado general del huésped.
RADIOTERAPIA (RT)	Puede tratar tanto el tumor primario como las macrometástasis regionales o alejadas.	Limitada por la tolerancia de los tejidos sanos. Hay tumores resistentes. Existe riesgo oncogénico alto.
QUIMIOTERAPIA (QT)	Puede tratar el tumor primario, las diseminaciones regionales y las macro y micro metástasis. Escasas secuelas funcionales.	Escasa especificidad; baja eficacia en epitelomas del adulto. Limitada por toxicidad y estado general del huésped. Riesgo oncogénico bajo.
INMUNOTERAPIA (IT)	Utiliza mecanismo "normal" del huésped. Muy selectivo.	Baja eficacia.

Pero quizá más ha contribuido al desarrollo de la Quimioterapia el estudio del comportamiento de las poblaciones celulares o *citocinética*. Ella ha permitido definir dos fracciones dentro de un grupo de células: la fracción P o proliferativa y la fracción Q o quiescente. La primera está formada por aquellas células capaces de entrar en división en un momento dado y, aquellas capaces de completarla dando origen a células hijas, constituirán la fracción de crecimiento del tejido (F_c). Es importante señalar que, en la mayoría de los tumores humanos esta fracción de crecimiento es muy baja, alrededor de 1%. El remanente de células permanece en fase G1 prolongada sin alcanzar la fase S o en estado de aparente inactividad (G0).

Combinando las técnicas de cultivo celular, con las de autorradiografía ha podido determinarse con bastante precisión en que momento del ciclo celular actúa cada citostático y eso permite agruparlos en específicos y no específicos de fase. Además una serie de procedimientos *in vitro* e *in vivo* permiten aclarar gran parte de su mecanismo de acción. Pero pronto resulta evidente que, en los seres vivos la droga introducida sufre una serie de modificaciones que pueden generar metabolitos activos o inactivos, degradación, neutralización, etc. Aquí han sido de valiosísima ayuda los progresos de la farmacocinética.

Según el postulado de Skipper⁽¹⁾ una dosis de citostático líquida un porcentaje constante de la población celular (p. ej.: 30% den). Si tenemos en cuenta que, cuando una neoplasia alcanza a evidenciarse clínicamente es muy elevado, digamos 10⁹, se comprende que es muy improbable que el citostático por sí solo pueda llegar a destruir el tumor. De aquí surgen dos corolarios: 1º) La eficacia del citostático será tanto mayor cuanto menor sea la masa tumoral y 2º) El tratamiento deberá utilizar dosis máximas separadas entre sí el mínimo necesario para permitir la recuperación del tejido normal más afectado por la toxicidad. Esto último implica cierta periodicidad o ciclos de tratamiento. De acuerdo a lo antedicho, el objetivo actual de la Quimioterapia antineoplásica es obtener una reducción má-

xima del número de células tumorales, con el mínimo de toxicidad para el huésped y lograr un *n* tan bajo que permita a los mecanismos inmunológicos normales controlar al tumor restante.

Conviene desde ya destacar que las posibilidades de tratar exitosamente una neoplasia están en relación muy estrecha con la capacidad de inducir una remisión completa lo más precozmente posible. Inicialmente se utilizaron citostáticos aislados (monokuimioterapia) que eran sustituidos al perder eficacia. Pero pronto se notó que asociando en forma adecuada dos o más de ellos (poliquimioterapia) se aumentaba y prolongaba la efectividad del tratamiento. En forma conceptual se definió un bloqueo "secuencial" y otros "concurrente" de la división celular, según que se usaran drogas con acción sucesiva o paralela sobre las etapas metabólicas. Pero en la práctica no siempre se cumplían las expectativas antineoplásicas; no obstante ello se han establecido una serie de criterios que rigen las asociaciones de drogas citostáticas:

- cada agente debe ser activo por sí mismo contra el tumor a tratar;
- el mecanismo de acción de cada componente debe ser distinto y/o actuar sobre fases distintas del ciclo celular;
- si la acción es sinérgica debe "modularse" la dosis de cada droga;
- debe evitarse la acumulación de toxicidad;
- en general se utilizan dosis máximas tolerables e intermitentes; las dosis bajas y continuas son menos efectivas y a veces más tóxicas.

Por último existe en la actualidad un mayor conocimiento de la historia natural de las neoplasias, lo cual permite prever en cierta medida su evolución y el momento y órganos en que aparecerán con mayor probabilidad las metástasis. Esto ha permitido diseñar estrategias de tratamiento, es decir, el orden e intensidad con que será utilizado cada recurso y establecer la finalidad de cada etapa (control local, regional o general de la

CUADRO IV

Situación del tratamiento antineoplásico

1. Neoplasias que pueden curar con Quimioterapia:	Leucosis agudas infantiles Linfoma de Hodgkin. Linfoma de Burkitt Corioncarcinoma Tumores testiculares
2. Neoplasias con remisión completa prolongada en más de 20% de los tratados:	Leucosis mieloide aguda Linfomas nodulares no-Hodgkin T. epiteliales del ovario Oat-cell carcinoma pulmonar
3. Neoplasias con alto porcentaje de remisiones parciales, pero con menos de 20 % de remisiones completas prolongadas:	Mieloma múltiple Adenocarcinoma mamario Sarcomas de partes blandas Sarcoma osteogénico Sarcoma de Ewing
4. Neoplasias con respuesta escasa y de corta duración:	Carcinomas digestivos
5. Neoplasias que no responden a Quimioterapia:	Carcinoma esofágico Adenocarcinoma renal Carcinoma exocrino del páncreas Carcinoma no-oat cell pulmonar

Nota: La enumeración no es exhaustiva; se incluyen sólo algunos ejemplos.

enfermedad). De allí surge claramente la importancia de una estadificación de cada paciente, previa al tratamiento y según el sistema TNM u otro de los aceptados internacionalmente.

En cuanto a la finalidad del tratamiento quimioterápico podemos distinguir:

- A. con intención curativa: cuando en un alto porcentaje de enfermos se produce una remisión completa y se verifica una prolongación del tiempo medio de sobrevida (o del tiempo libre de enfermedad) con curva análoga a la de los sujetos sanos de igual grupo etario;
- B. con intención coadyuvante: cuando se intenta mejorar los resultados inmediatos o alejados de otras formas de tratamiento. En esta área se han realizado recientes adelantos y se distingue una forma neo-adyuvante cuando la quimioterapia se aplica en forma previa a la cirugía o radioterapia para reducir o limitar la masa tumoral;
- C. con intención paliativa: cuando el estadio neoplásico supera las posibilidades de control y/o curación. En ese caso la quimioterapia puede contribuir al control sintomático y a mejorar la calidad de sobrevida.

El Cuadro IV intenta ser un "cuadro de situación" de la quimioterapia antineoplásica al comenzar esta década.⁽²⁾

III. CLASIFICACION DE LOS CITOSTATICOS

Pese a la relativa juventud de la Quimioterapia, podemos delimitar ya un grupo de drogas anti neoplásicas que podríamos llamar "clásicas", pues son las que, en gran medida iniciaron su desarrollo y mantienen sus

fundamentos. Muchas han sido extensamente utilizadas en planes de mono o poliquimioterapia y, aunque su eficacia no se ha agotado e incluso se sigue investigando sobre nuevos modos y vías de administración, son actualmente compulsadas con otros grupos de drogas que podríamos llamar "modernas" o de más reciente uso. En forma simplificada, recordaré que los citostáticos pueden clasificarse así:

1. **Agentes alquilantes polifuncionales** que producen alteraciones (linkage) en la separación de las cadenas de ADN y, de esa forma bloquean la duplicación celular. Su acción es análoga a las que producen las radiaciones ionizantes y se denomina radiomimética; tienen por ello acción mutagénica y carcinogénica potencial. No tienen especificidad sobre un momento definido del ciclo celular aunque interfieren principalmente con las fases G2 y S; en dosis mayores también actúan sobre las células quiescentes (G0). Aunque hay un buen número de estos agentes, mencionaré sólo los de mayor uso: ciclofosfámido o citoxan, clorambucil, melfalán, tiotepa, busulfán, etcétera.

2. **Antimetabolitos:** cuya acción consiste en interferir o desviar alguna etapa fundamental previa a la síntesis de los ácidos nucleicos, sobre todo ADN. Tienen mayor especificidad de fase y actúan al final de G1 y S. Hasta la fecha existe máxima experiencia con dos integrantes de este grupo: ametopterina o metotrexate que es una antagonista del ácido fólico y 5-fluorouracilo que es un análogo pirimidínico. También cabe mencionar: 6-mercaptopurina, azauridina, etcétera.

3. **Antibióticos:** son sustancias de estructura química compleja, extraídas de cultivos bacterianos y que, por un mecanismo aún no bien aclarado, interfieren con la síntesis nuclear de ADN. Algunos como los antraciclínicos tienen especificidad sobre fase G2; otros como la bleomicina parecen actuar por bloqueo de los precursores. Además de la adriamicina o doxorubicina y la

bleomicina, este grupo se integra con daunorrubicina, actinomomicina-D, mitramicina, mitomicina-D, estreptozotocina, etc. aunque este último se relaciona químicamente con las nitrosoureas (ver luego).

4. **Antimitóticos:** son sustancias semisintéticas que derivan de productos vegetales. Incluye los derivados de la Vinca résea o pervinca (vincristina y vinblastina) y los derivados del Podófilo peltatum (epipodofilotoxina). Con los primeros existe una amplia experiencia mundial y su acción se expresa por un bloqueo selectivo de la fase M, más exactamente de la metafase y que puede explicarse por la unión del agente a las proteínas microtubulares. Por esta causa se los denomina "sincronizadores" del ciclo celular. Luego comentaré más extensamente algunas características de los derivados de la epipodofilotoxina (tenoposide y etoposide).

5. **Bloqueadores enzimáticos:** de origen y estructura diversos pero que actúan con alta selectividad sobre una etapa enzimática definida, como L-asparaginasa que destruye la asparagina extracelular y la hidroxiaurea, sustancia esta última químicamente muy simple que inhibe la ribonucleótido-reductasa.

6. **Hormonas, Antihormonas y Corticoides** cuyas estructuras, acciones y aplicaciones sería muy extenso reseñar aquí, pero que se utilizan extensamente, tanto en las neoplasias con dependencia hormonal (hormonoterapia), donde su empleo está justificado por la existencia de receptores específicos para estrógenos, andrógenos y progestínicos como con un fundamento menos claro para el caso de los glucocorticoides, en el tratamiento de los tumores sólidos. Conviene citar aquí también las antihormonas como el tamoxifeno (bloqueador de receptores estrogénicos) y la aminoglutetimida y el mitotane (o, p'DD D) bloqueadores de los receptores para ACTH.

Por último existe un grupo de sustancias cuya clasificación es difícil, sea porque no se conoce bien su mecanismo de acción o porque éste es mixto, por ejemplo: dacarbazina, hexametilenmelamina, procarbina, arabinósido de citosina, etcétera.

Esta somera enumeración, que excluye casi todos los productos no comercializados en nuestro país, permite apreciar la extensa gama de citostáticos en uso, lo cual teóricamente permitiría cumplir con los principios de Quimioterapia enumerados en la sección anterior. Sin embargo el Cuadro IV patentiza que un extenso grupo de neoplasias de origen epitelial y muy frecuentes en el adulto, permanece poco o nada sensible a las diversas combinaciones probadas. Ello justifica la continuación e intensificación en la búsqueda de nuevos citofármacos.

IV. LOS NUEVOS CITOSTATICOS

Existe una larga lista de sustancias con acción citostática que atraviesan por etapas experimentales previas a su aplicación en seres humanos. Superaría ampliamente los límites de este trabajo hacer mención de todas ellas, por lo cual sólo se reseñarán aquellas que han ingresado recientemente al mercado farmacéutico de nuestro país, como ser:

- Las Nitrosoureas y el Cis Platino, incluidos en el grupo de los agentes alquilantes.

- Los derivados de la epipodofilotoxina dentro de los antimitóticos.
- La L-asparaginasa en el grupo de los bloqueadores enzimáticos.
- La hexametilenmelamina como agente de acción mixta.

Los dos últimos han sido ya utilizados extensamente en el extranjero y sus propiedades y utilidad son conocidas. Tienen mayor interés en cambio los productos mencionados en primer término, porque parecen aportar nuevas posibilidades terapéuticas en algunas neoplasias y de ellos se tratará más extensamente a continuación:

1. Las **Nitrosoureas (NU)** tienen como base de su estructura química el núcleo guanidina sustituido con un grupo nitro inicialmente y luego con radicales cloroetil, benceno y metilo para dar origen a tres derivados más útiles: BCNU, CCNU y MeCCNU. Estas sustancias tienen un alto coeficiente de partición en los lípidos y son capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica, lo cual las hace potencialmente útiles en el tratamiento de los tumores neurológicos. En el organismo vivo se disocian en a) un grupo isocianato capaz de interferir en el metabolismo de las proteínas celulares y los ácidos nucleicos por carbamilación, y b) un grupo alquilante que altera la duplicación del ADN. Secundariamente actúan como antimetabolitos por reducción del ingreso de timidina.

Se advierte que su acción es mixta y su toxicidad está relacionada con esto e incluye:

- Efectos inmediatos gastrointestinales (náuseas, vómitos, anorexia).
- Efectos depresores medulares que son de dos tipos: a) leucopenia bifásica con un primer nadir luego de la primera semana y otro nadir diferido a las 4-6 semanas de administrado y b) trombocitopenia de evolución similar.
- Otras acciones: estomatitis, alopecia, hepato y nefrotoxicidad, etcétera.

Su administración es por vía oral exclusiva para el CCNU (lomustine) y las dosificaciones varían entre 70-100 mg/m² en dosis única cada 40-60 días hasta 100-130 mg/m² en tres días sucesivos siempre cada 40-60 días. Su eficacia ha sido demostrada en planes de mono y poliquimioterapia e incluye, linfomas Hodgkin y no-Hodgkin, mieloma múltiple, tumores del SNC (sobre todo gliomas), melanomas malignos, etc. donde se logran remisiones en 30-50% de los casos como monodroga y en más de 60% en asociaciones con otros citostáticos. Es importante que, asociada a otras drogas ha logrado índices de remisión cercanos a 40% en tumores del aparato digestivo (estómago, colonrecto, páncreas) localizaciones éstas poco sensibles a la quimioterapia.

2. **Cis-Platino:** este agente, cuyas siglas son DDP (Diamino-Dicloro-cis-Platino), comenzó a usarse en 1972. Su estructura química recuerda la de los agentes alquilantes y es relativamente simple. Aunque los efectos biológicos de los metales pesados son conocidos desde antiguo (Ag, Au, Hg, etc.), su mecanismo de acción es poco claro. El DDP actuaría inhibiendo la síntesis de ADN tanto en las células en división como en las inactivas (no es específico de fase) y además provoca un desorden en la separación de las cadenas de ADN ya duplicado.⁽³⁾

La toxicidad también se relaciona principalmente con el metal pesado e incluye:

1. alteraciones gastrointestinales inmediatas (náuseas y vómitos) en casi el 90% de los pacientes;
2. daño renal de tipo nefrosis tubular aguda, que se inicia en la segunda o tercera semana tras su aplicación, afecta a 25% de los pacientes y limita grandemente las indicaciones;
3. lesión glandular múltiple: atrofia testicular, prostática, salival, pancreática, etcétera;
4. lesión del 8º para análoga aunque no idéntica a la que producen los antibióticos aminoglucósidos, con escasa penetración en SNC;
5. depresión medular moderada.

Aun con función renal normal la eliminación del DDP es muy lenta y llega a 50% de la dosis administrada recién al 5º día, lo cual aumenta el riesgo de toxicidad por acumulación. Esta puede disminuirse provocando una diuresis forzada por infusión de soluciones parenterales (1000-2000 cc) previamente al uso del DDP, asociado o no con diuréticos (manitol, furosemina). El citostático se administra exclusivamente por vía e.v. y con una amplia gama de dosificaciones: desde 20-30 mg/m² repetidos 3 a 5 días (dosis total = 60-150 mg), hasta 4 mg/kg/día (dosis total = 280 mg) repetidos cada 21-29 días según tolerancia.

Su espectro de aplicación incluye hasta el momento:

1. tumores germinales del testículo, en esquemas que asocian bleomicina y alcaloides de la vinca; las tasas de remisión completa son elevadas (60% o más) y con prolongación del tiempo medio de sobrevida (TMS);
2. carcinomas epiteliales del ovario, solo o asociado con adriamicina, hexametilenmelamina, metotrexate y/o 5-fluorouracilo y en esquemas secuenciales multidisciplinarios con cirugía y radioterapia; tanto los porcentajes de respuesta como la sobrevida parecen haber mejorado, pero son necesarias evaluaciones a mayor plazo;
3. carcinoma de vejiga (transicional) con respuestas que superan el 50% y prolongación del TMS;
4. carcinomas de cabeza y cuello, asociado con bleomicina y metotrexate en altas dosis + rescate con leucovorina;
5. tumores pediátricos: neuroblastoma y sarcoma osteogénico, etcétera.

También ha sido aplicado al tratamiento del carcinoma de cérvix uterino, melanoma maligno, carcinoma broncopulmonar no microcelular y otros, pero los resultados son menos significativos. Es sorprendente que no se haya detectado acción antitumoral en el carcinoma renal ni en el prostático, pese a la señalada acción tóxica sobre estos parénquimas. Tampoco se ha informado utilidad en carcinomas mamario y colorrectal, linfomas y leucosis.

3. Derivados de la podofilotoxina; La podofilina, extraída del *P. peltatu* es utilizada desde hace mucho tiempo en el tratamiento de los condilomas acuminados. Recientemente se han introducido en la terapéutica anti neoplásica dos derivados semisintéticos

de la epipodofilotoxina denominados Teniposide o VM 26 y Etoposide o VP 16-213. Ambos actúan por bloqueo mitótico impidiendo la metafase sin alteración microtubular del huso. Por lo tanto son fase-específicos y provocan secundariamente roturas del DNA por inhibición del ingreso de timidina a las células. Ambas sustancias son solubles en lípidos, pero VM 26 es 50% más soluble que VP 16. Producen depresión medular además de otros efectos tóxicos (alopecia, vómitos, fiebre, colapso cardiovascular e hipotensión). El VM 26 se administra por vía e.v. exclusiva y las dosis aconsejadas varían entre 40 y 100 mg/m², administrados en 5 ó 2 días respectivamente (dosis total = 200 mg/m²), cada 14 a 21 días. Se ha demostrado utilidad en:

- Leucosis y linfomas, con buenos índices de respuesta aun en formas avanzadas y/o refractarias a otros citostáticos.
- Tumores del SNC, asociado a cirugía y/o radioterapia produce entre 20 y 40% de remisiones en gliomas malignos y neuroblastomas.
- En carcinoma vesical, mamario, ovárico y microcelular del pulmón se han publicado hasta 40% de remisiones, pero la evaluación de los resultados es aun muy incompleta.
- En tumores testiculares resistentes a otros esquemas, resultó útil el VP 16.

V. TENDENCIAS ACTUALES

La multiplicidad de investigaciones en curso y la expansión progresiva de su campo de aplicación, hace casi imprevisible la evolución futura de la Quimioterapia anti neoplásica. Sin embargo al comienzo de la presente década podemos señalar algunas tendencias:

1. Búsqueda de mayor integración multidisciplinaria y racionalidad en los tratamientos: Aunque histórica y técnicamente cirugía y radioterapia han precedido a la quimioterapia, ya no se debe mantener ese ordenamiento al tratar los tumores sólidos. Se ha demostrado que la quimioterapia puede controlar no sólo las micrometástasis alejadas, sino también disminuir sustancialmente la masa tumoral inicial y, por otro lado, que gran parte de su efectividad depende de una irrigación tumoral intacta. Es por eso necesario revisar la clásica sucesión: cirugía → radioterapia → quimioterapia e iniciar el uso de esquemas más racionales.⁽⁴⁾

Por ejemplo, en carcinoma broncopulmonar no oat-cell está siendo utilizada la secuencia: quimioterapia → radioterapia → cirugía → radioterapia → quimioterapia. En carcinomas de cabeza y cuello y en osteosarcomas se ha demostrado de mayor utilidad una secuencia similar. También en carcinoma de ovario, se ha dado un papel más destacado a la cirugía, que tiene función, no sólo exploradora, sino también citoreductora, según el esquema; cirugía inicial → quimioterapia → radioterapia → 2ª cirugía (2nd. look) → quimioterapia.

Estos esquemas parecen mejorar tanto los resultados inmediatos como la sobrevida en las patologías mencionadas, que tienen bajos índices de curación con los tratamientos convencionales, pero exigen una planificación cuidadosa inicial y un riguroso cronograma interdisciplinario.

2. **Obtención de una mayor selectividad e individualidad en el tratamiento:** Las técnicas para cultivar in vitro células provenientes de tumores sólidos han tenido recientes perfeccionamientos y ellos permitirían seleccionar el citostático más adecuado para tratar una neoplasia determinada, por lo menos en teoría. La correlación hallada entre acción citostática in vitro e in vivo es aceptable, pero aún subsisten una serie de dificultades, como ser:

- a) separación de las células tumorales de los tejidos de sostén;
- b) obtención de colonias típicas y de la misma progenie del tumor;
- c) escasa eficacia clonogénica de las neoplasias espontáneas humanas;
- d) diferencias de comportamiento de las metástasis respecto al primitivo;
- e) necesidad de determinar el "momento citocinético" o aquél en que la droga alcanza su máxima acción específica, etc.^(5,6, 7)

Otros dos parámetros que aún quedan mal definidos son la concentración que debe alcanzar el citostático no sólo en plasma, sino en los compartimientos peri e intracelular y el tiempo óptimo de acción. Aún son necesarios mayores perfeccionamientos en este ámbito, pero la técnica de cultivos ofrece otra aplicación interesante que consiste en aplicarla al cultivo de células de la médula ósea del paciente para prever la toxicidad derivada de exposición a los citostáticos.

Existen otras posibilidades aún en vías de investigación. Una sería la unión de citostáticos con anticuerpos antitumorales, donde teóricamente podrían aprovecharse la alta capacidad citotóxica de los primeros y la elevada selectividad de los anticuerpos de origen monoclonal. Otra alternativa consiste en la inclusión de liposomas cargados con agentes citostáticos, en células de tipo macrofágico sensibilizadas contra el tumor; en este caso irían unidos una mayor selectividad y una liberación más intensa y prolongada del citostático en contacto inmediato con la célula neoplásica.

c) **Investigación de nuevos agentes antineoplásicos:** En este campo los objetivos pueden resumirse así:

1. Investigación de agentes con mayor acción citotóxica y/o con mayor espectro de acción que los actualmente en uso;

2. investigaciones destinadas a disminuir o antagonizar las acciones tóxicas de los citostáticos en uso o en vías de investigación.

En el primer rubro es extensa la lista de nuevas drogas que aguardan o han iniciado fases de investigación preclínica. Pocas evidencian ventajas categóricas respecto a las ya conocidas. Por eso existe también otro extenso campo de investigación dedicado a la modificación estructural de moléculas ya conocidas, algunas de las cuales se mencionan en el Cuadro V junto con sus potenciales ventajas.

Respecto al segundo punto, cabe señalar que la toxicidad sobre los tejidos en rápida renovación, es el mayor limitante para la utilización de los citostáticos y una gran parte de los esfuerzos actuales están destinados a minimizar o prevenir estas acciones. Además de la reducción de dosis, dilución, modificación de los intervalos, medidas sintomáticas, etc., se investiga actualmente la posibilidad de asociar técnicas sensibilizantes a la quimioterapia. Con ellas se intenta aumentar la sensibilidad de las células neoplásicas o, recíprocamente, reducir la sensibilidad de los tejidos sanos. Existe experiencia previa en este campo asociado a radioterapia y algunos de los procedimientos utilizados son: hiperoxygenación, hipertermia, corticoides, derivados de la cisteína (cistamina) y sustancias que liberan grupos nitro (metronidazol, misonidazol).

Aunque estos aportes parecen mejorar los resultados de la quimioterapia, su aplicación no ha superado aún los problemas referentes a dosificación y su propia toxicidad, es decir que atraviesan una fase investigativa.

CONCLUSION

La Quimioterapia anti neoplásica parece hallarse aún muy lejos de los límites de sus posibilidades terapéuticas, lo cual explica su actual etapa de rápida expansión. Es probable que algunas de las expectativas actuales queden rápidamente agotadas y otras sin realizarse. Pero los fundamentos biofarmacológicos se han hecho entretanto cada vez más sólidos y habrán contrubuido, en una proporción que es difícil aún prever, al mayor conocimiento y control de ese "problema mayor" de nuestra civilización que es el cáncer.

CUADRO V

Nuevos citostáticos en fase experimental avanzada

M-Amsa (Fase II)	Derivado sintético de la acridina	Util en leucosis, linfomas, Carcinomas de mama y ovario, sarcomas y melanomas. Provoca leucopenia.
Carminomicina (Carubicina) (Fase II-III)	Derivados antibióticos antraclínicos	Util en linfomas Hodgkin y no-Hodgkin, sarcomas de endometrio y mama. ¿Menor Cardiotoxicidad?
JM-8 (Fase I) JM-9 JM-82	Análogos del cis-platino	Activos en carcinoma colónico. Menor acción emetizante y nefroticidad
Peplomicina (Fase II)	Análogo Bleomicina	Igual espectro antitumoral. Menor toxicidad pulmonar (probable)

BIBLIOGRAFIA

- 1 SKIPPER, H. E. y SCHABEL, F. M. Jr.: Quantitative and cytotoxic studies in experimental tumor models. In: Holland, J. F. y Frei, E. III. *Cancer Medicine*. Philadelphia: Lea y Febiger, 1973.
- 2 ALBERTO, P.: Quimioterapia de los tumores sólidos de adulto. *Folia Therapeutica (Roche)*, año 1, Nº 2, junio 1977.
- 3 CIS-PLATINO: Clinical experience overview. Bristol Lab. Division, 1982.
- 4 CARTER, S. K.: The multidisciplinary approach to cancer therapy. Ed. Montedison, Milán, 1978.
- 5 SALMON, S. E.; HAMBUEGER, A. W.; SOEHNLEN, B. et al.: Quantitation of differential sensitivity of human tumor stem cells to anticancer drugs. *New Engl. J. Med.*, 298, 1321 y sigs., 1978.
- 6 VAN HOFF, D. D.; CASPER, J.; BRADLEY, E. et al.: Association between human tumor colony-forming assay results and response of an individual patient's tumor to chemotherapy. *Amer. J. Med.* 70, 1027 y sigs., 1981.
- 7 SCHLAG, P.; HERFARTH, C.H.; SCHRELM, W. et al.: Desarrollo de colonias de células tumorales provenientes de tumores sólidos humanos (traducción del artículo publicado en *Dtsch Med. Wschr* 107: 31/32, 1173, 1983). *Medicina Alemana*, vol. 24, Nº 3, 268 y sigs., marzo 1983.