

Cancer y quimioterapia

Norma A. Hernández, Rodolfo Rodríguez Carranza,
Facultad de Medicina, UNAM.

Las neoplasias malignas constituyen un grupo de más de 100 padecimientos relacionados, cuyas causas aparentes, manifestaciones clínicas y pronóstico son muy diferentes. Estos padecimientos tienen en común la proliferación anormal de tejido nuevo, la cual se caracteriza por ser incontrolada (autónoma), indefinida (no tiene punto final esperado) y es agresiva para el huésped²⁰. La mayoría de las neoplasias malignas se presentan como una tumoración que causa enfermedad por las sustancias biológicamente activas que producen (hormonas polipeptídicas, factores de crecimiento, etcétera, por compresión local, o por la invasión de los tejidos normales circundantes (invasividad) o distantes (metástasis). El tipo de manifestaciones clínicas depende de lo anterior y cada padecimiento tiene una historia natural relativamente particular y distintiva¹⁷; causan la muerte del paciente a menos que la neoplasia pueda ser detenida o erradicada.

Las neoplasias malignas (cáncer) son consideradas como un problema de salud pública. En los Estados Unidos, después de las cardiopatías, es la segunda causa de muerte y se estima que provoca más de 500,000 muertes por año¹⁷, un 50% de esas muertes se deben a carcinomas de tipo pulmonar, mamario y de colon y recto. Los datos estadísticos del mismo país revelan que las tasas de

incidencia son muy diferentes para diversos tumores y que el cáncer pulmonar continúa aumentando en forma significativa; mientras que la incidencia de otras neoplasias es relativamente estable (mamario, próstata, colon-recto) o tiende a disminuir (estomacal, cervicouterino)^{13 14 18}. En nuestro país las neoplasias malignas también ocupan el segundo lugar como causa de muerte entre las personas de 45 a 64 años de edad²⁹. Destacan por su mayor frecuencia el cáncer de cuello uterino (22.6%), mama (12%), leucemias y linfomas (6.1%), huesos y tejido conectivo (5.1%), cavidad oral, faringe y laringe (4.6%), pulmón 3.6%), estómago (3.4%), próstata (3.3%) y colon-recto (3.1%).

El tratamiento de las neoplasias malignas ha observado avances significativos durante los últimos 40 años, especialmente en la última década en la que se perfeccionaron las medidas tradicionales: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Con la aplicación de estos procedimientos, una tercera parte de los pacientes son curados con medidas locales (cirugía, radioterapia), los cuales son altamente eficaces cuando la neoplasia no ha generado metástasis. Se estima que con un diagnóstico temprano se puede lograr la curación hasta en un 50% de los pacientes afectados. En los casos restantes las metástasis tempranas

nas constituyen una característica propia de la neoplasia. En estas condiciones el tratamiento debe ser sistémico (quimioterapia), a menudo combinado con cirugía y la radioterapia. Algunos autores señalan categóricamente que la quimioterapia del cáncer debe considerarse como el tratamiento de las metástasis^{9 16 19}.

A partir de la década de los 60 el empleo de sustancias químicas en el tratamiento del cáncer se extendió considerablemente. Los datos actuales señalan que, en promedio, de cada 100 casos nuevos de cáncer, 42 son candidatos a recibir terapias farmacológicas. De éstos, un 60% son susceptibles al tratamiento quimioterápico, logrando un aumento del tiempo de supervivencia (19%) o una remisión total de la enfermedad (4.4%)^{9 16}.

El ciclo celular, la célula neoplásica y la acción de los antineoplásicos

El avance del conocimiento sobre la cinética de proliferación celular y el ciclo de división celular en los tejidos normales y en los malignos ha dado fundamento a las diversas estrategias quimioterapéuticas y explica, en muchos casos, la respuesta muy variable de las neoplasias a los agentes antitumorales^{13 21}. Se sabe que el proceso mediante el cual una célula con capacidad de división se duplica es cualitativamente semejante en las células normales y en las malignas. Dicho proceso tiene diferentes fases y se inicia cuando una célula sale de su estado de reposo (G_0) y pasa por dos fases preparativas, G_1 y G_2 , una fase de síntesis de ADN (S) y una fase de división mitótica (M) con la que culmina el ciclo. Tanto el núcleo como el citoplasma de las células en fase de rápida multiplicación contienen concentraciones elevadas de ácidos nucleicos unidos a proteínas o a compuestos de tipo proteico (nucleoproteínas). Los ácidos nucleicos son polinucleótidos, es decir grandes poliésteres de ribonucleótidos purínicos o pirimidínicos, de vital importancia para el crecimiento y función celular. Un nucleótido está formado, por tanto, por una base purínica o pirimidínica, por una pentosa (desoxirribosa en el ADN y ribosa en el ARN) y por fosfato. Los agentes capaces de modificar el crecimiento celular son fundamentalmente aquellos capaces de inhibir la biosíntesis de los precursores o de los componentes de los ácidos nucleicos, o bien alterar la función de los nucleótidos, polinucleótidos o ácidos nucleicos⁴.

El tejido maligno, a diferencia de las células normales, se caracteriza por una población celular que se duplica en forma incontrolada. Este proceso de duplicación puede no ser regular, rápido o eficiente, pero ocurre en forma

continua; además, el número de células que se producen es mayor que el número de células que mueren. Esta proliferación anormal determina la susceptibilidad al efecto de los antineoplásicos y, en buena medida, al éxito del tratamiento^{16 21 32}.

La célula cancerosa es en sí una célula profundamente alterada, con cambios aparentes de tipo morfológico, funcional, antigénico y bioquímico¹. En general, se acepta que la célula maligna proviene de una célula benigna transformada; la transformación maligna ocurre progresivamente y los cambios son, en un momento dado, irreversibles. Estas células transformadas son las que finalmente son capaces de invadir los tejidos circundantes, de dar metástasis y de destruir a su huésped. Un hecho importante es que las poblaciones celulares de las diversas neoplasias malignas son muy heterogéneas con respecto a su inmunogenicidad, velocidad de crecimiento, capacidad para enviar metástasis, características metabólicas, tipo de receptores hormonales, radiosensibilidad y susceptibilidad a los agentes citotóxicos. Además, los tumores individuales pueden contener subpoblaciones celulares que difieren en sus aspectos esenciales, entre ellos su susceptibilidad a las medidas terapéuticas (quimioterapia, radioterapia)^{9 16 32}.

La mayoría de los antineoplásicos también llamados citotóxicos conocidos tienen, en esencia, el mismo mecanismo de acción: inhiben, directa o indirectamente, la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y se combinan con las macromoléculas del mismo, ya que las neoplasias malignas están constituidas por células en reproducción, que sintetizan ADN para mantener su ciclo de vida. Las fases S y M del ciclo celular son particularmente sensibles a la acción de los citotóxicos y otros actúan preferentemente en los períodos preparativos (G_1 y G_2). Por lo anterior, a los agentes antineoplásicos se les puede considerar ciclo celular específicos (metotrexato, 6-mercaptopurina, citarabina, hidroxiurea, vincristina, vinblastina), o ciclo celular no específico (cisplatino, dacarbacina, procarbacina, actinomicina D, BCNU, lomustina). Algunos de ellos son fase celular específicos, es decir, actúan preferentemente en alguna de las fases del mismo (fase M: alcaloides antineoplásicos; fase S: antimetabolitos. Los fármacos que no restringen su acción inhibitoria a los períodos de división celular son más inespecíficos, lo cual determina una mayor posibilidad de acción antineoplásica; sin embargo, también aumenta la posibilidad de toxicidad^{16 21}.

La acción antineoplásica está limitada por las características inherentes al crecimiento tumoral. En general, su

acción es deficiente sobre las neoplasias sólidas, ya que éstas poseen fracciones de crecimiento pequeñas con un gran número de células en estado de reposo y son de crecimiento lento. Además, el acceso de los fármacos al centro de este tipo de tumores está limitado, ya que su vascularización no es homogénea y dependen, para su acción, del tiempo de ciclo celular, del índice de muerte celular y de la diferente susceptibilidad a los fármacos que muestren las subpoblaciones celulares que componen al tumor^{9 16 27 32}. En contraste, los antineoplásicos son muy eficaces en el control de las neoplasias que tienen una cinética de crecimiento rápido (exponencial) como las hematológicas^{3 11 13 22 25}.

Las restricciones del tratamiento farmacológico que se relacionan directamente con el mecanismo de acción de los antineoplásicos son: inespecificidad, dependencia del ciclo celular para actuar, modo de acción particular y resistencia celular. La primera de estas limitantes repercute en una acción sobre células normales con un alto índice de recambio, como las de médula ósea, membranas mucosas y tejido epitelial^{12 15 30}. La mayoría de los antitumorales sólo actúan cuando las células se encuentran en períodos de división activa, quedando fuera de la acción antineoplásica los períodos de interfase celular. En cuanto al mecanismo de acción de los antineoplásicos, si bien siempre resulta en una inhibición de la multiplicación celular, ésta puede efectuarse por tres mecanismos generales: inhibición de la síntesis y/o función de macromoléculas u otros componentes celulares, e inhibición de la organización citoplasmática¹⁶.

Resistencia a la acción antineoplásica

Desde el advenimiento de la quimioterapia antitumoral se hizo patente el fenómeno de resistencia a la acción farmacológica^{9 13 16 21}. En general, se distinguen dos tipos de resistencia: primaria y secundaria. En el primer caso, se observa falta de respuesta durante la primera exposición (células genéticamente refractarias) a los agentes ordinarios disponibles en la actualidad. En el segundo, se logra una respuesta terapéutica inicial satisfactoria y, posteriormente, los fármacos son ineficaces, lo que se atribuye a la aparición de grupos celulares resistentes. Esta situación parece ser el resultado de un proceso de adaptación, con la consiguiente selección de un nuevo fenotipo, o bien una mutación inducida por los fármacos, con la selección de un nuevo genotip⁵. Se han descrito varios mecanismos para explicar el fenómeno de resistencia: a) reducción en la concentración intracelular del fármaco por disminu-

ción de la permeabilidad de la membrana celular o por una unión anómala del fármaco con la molécula transportadora (metotrexato, alcaloides de la vinca, agentes alquilantes y actinomicina D; b) aumento en la velocidad de biodegradación, lo que conduce a una disminución de la concentración tisular (metotrexato, alquilantes); c) déficit enzimático. Los análogos de las purinas o de las pirimidinas deben ser transformados inicialmente en nucleótidos antes de que puedan inhibir el metabolismo celular. En las células malignas resistentes a algunos fármacos (5-fluorouracilo, mercaptopurina, citarabina) se ha encontrado un déficit de las enzimas necesarias para estas transformaciones; d) aumento de la actividad enzimática. En algunos casos de resistencia (metotrexato), se ha observado actividad aumentada de la enzima dihidrofolato-reductasa; e) disminución del requerimiento de un producto metabólico específico (L-asparaginasa); f) aumento de la utilización de una vía metabólica alternativa (antimetabolitos); y g) rápida reparación del daño celular inducido por los fármacos (alquilantes)²¹.

Finalmente, los antineoplásicos disponibles para uso clínico se agrupan en seis tipos fundamentales, caracterizados, dentro de ciertos límites, por una determinada estructura química y por un mecanismo de acción común⁹.

1. *Agentes alquilantes*. Este grupo está constituido por seis tipos de sustancias estructuralmente diferentes: mostazas nitrogenadas (mecloretamina, melfalán, ciclofosfamida, clorambucil); etileniminas (trietilentiofosforamida); ésteres sulfónicos (bisulfán); nitrosoúreas (carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina) y triacenos (imidazole carboxamida). Estos fármacos tienen en común la capacidad de formar iones carbonio (RC_3^+), los cuales tienden a unirse covalentemente en forma mono, bi o trifuncional con sustancias nucleofílicas (grupos fosfato, amino, hidróxilo, carboxilo, etcétera), e introducir así grupos alquilo a macromoléculas como el ADN, alterando el código genético e interrumpiendo la nueva síntesis de éste y, por tanto, la división celular^{3 6 7 19 30 33 34}.

2. *Antimetabolitos*. Aquí se distinguen 3 tipos de compuestos: los análogos del ácido fólico (metotrexato), los análogos de las pirimidinas (5-fluorouracilo, citarabina) y los análogos de las purinas tioguanina, 6-mercaptopurina). Los primeros inhiben la enzima tetrahidrofolato reductasa, indispensable en la síntesis de tetrahidrofurano, producto esencial en la síntesis de nucleótidos de purina. Los análogos de pirimidina actúan por inhibición competitiva de las bases pirimídicas y los análogos de purina compiten como sustratos de

la enzima hipoxantina fosforibosil transferasa^{2 8 28} inhibiendo la síntesis de ADN por alteración de los precursores de la síntesis.

3. *Antibióticos antineoplásicos.* A este grupo pertenecen los siguientes productos: adriamicina, actinomicina D, doxorubicina, daunorubicina, mitomicina y bleomicina. Actúan como alquilantes, bi o trifuncionales, se unen al ADN de doble hélice intercalándolos entre las bases del ADN, guanina y citocina, adyacentes y opuestas, lo que induce la escisión de las cadenas y el fraccionamiento de dicha molécula^{12 30 31}. Al destruir el ADN, se inhibe la posibilidad de replicación celular.

4. *Alcaloides antineoplásicos.* Son sustancias de origen vegetal que tienen en común su capacidad de unión a la tubulina y evitar la formación del huso mitótico funcional, deteniendo así las células durante la mitosis. Dentro de este grupo destacan los alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina y vindesina, los cuales son fase específicos^{14 31}.

5. *Agentes diversos.* Poseen características diferentes a los grupos mencionados e incluye los siguientes productos de síntesis: cis-platino, agente alquilante bifuncional e intercalante del ADN^{10 23 26 34}; hidroxiaurea, inhibidor de la enzima ribonucleósido difosfato reductasa, procarbazona, citotóxico por formación de radicales libres, mitotán, cuyo mecanismo de acción se no conoce pero tiene acción selectiva sobre células adrenocorticales; además, un producto natural: L-asparaginasa, que priva a la célula de asparagina inhibiendo su división celular.

6. *Hormonas y sus antagonistas.* No tienen *per se* actividad antineoplásica, pero son capaces de eliminar o antagonizar, por acción a nivel de receptores, las acciones de hormonas circulantes responsables de la estimulación y del desarrollo del tumor. Aquí se incluyen los siguientes fármacos, cuyo mecanismo de acción es particular: los adrenocorticosteroides (metilprednisolona, prednisona),

que se emplean por su acción linfofítica; progestágenos (hidroxiprogesterona, etinilestradiol); andrógenos (testosterona, fluoximesterona); antiestrógenos (tamoxifén)^{14 15 24}.

El mejor conocimiento del mecanismo de acción de los antineoplásicos ha facilitado el diseño de estrategias para disminuir sus efectos tóxicos y de regímenes de tratamiento más eficaces con la administración concurrente de varios fármacos. Desde el punto de vista clínico, la asociación de varios medicamentos tiene como fines: el sinergismo farmacológico, aprovechando los distintos mecanismos de acción, para obtener remisiones más prolongadas y, posiblemente, definitivas; el retraso en la aparición de la resistencia tisular; la disminución de la frecuencia y severidad de los efectos tóxicos mediante variaciones en la dosificación y en el ritmo de administración (terapia intermitente o cíclica); y el favorecer la acción selectiva, aprovechando el modo de acción diferente de los fármacos. La quimioterapia combinada (poliquimioterapia) es, actualmente, el procedimiento de elección en la mayoría de las neoplasias en las que está indicado un tratamiento médico específico; su análisis escapa a los objetivos de este trabajo.

De todo lo antes mencionado se puede concluir que la quimioterapia ha logrado una posición destacada en el manejo de las neoplasias malignas. Esa posición tiene como fundamento la gran variedad de fármacos eficaces, sus múltiples indicaciones clínicas y, sobre todo, su influencia benéfica sobre el curso de muchos de esos padecimientos. Sin embargo, la cura total sólo se logra en un número reducido de casos. Por ello, continúan siendo prioritarios los esfuerzos que buscan alternativas terapéuticas y sustancias químicas con acción antitumoral más específica^{27 32}. Se considera que el desarrollo de este tipo de fármacos puede constituirse en la siguiente etapa del camino hacia el control de las neoplasias malignas.

Referencias

1. Benítez-Bribiesca, L.: La célula cancerosa. Reto y mito. En: Simposio: El conocimiento moderno de la biología del cáncer. Gac. Med. Mex. 125: 69-74, 1989.
2. Bernard, A., Dandriasse, G., Romain, N. and Foget, P.: Effect of methotrexate on the intestinal mucosa of PGE₂ treated rats. Life Sci. 45(26): 2591-2603, 1989.
3. Bishop, J.F., Lowenthal, R.M. Joshua, D., et al.: Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Blood 75(1): 27, 1990.
4. Bonadonna, G.: Principios de proliferación celular. Eds. Bonadonna, G., Robastelli Della Cuna, G. Manual de Oncología Médica, 1a. edición, España, 12-25, 1983.
5. Bonadonna, G.: Resistencia celular. Eds. Bonadonna, G., Robustelli Della Cuna, G. Manual de Oncología Médica, 1a. edición, España, 400-401, 1983.
6. Brookes, P. and Lawley, P.D.: The reaction of mono-and difunctional alkylating agents with nucleic acids. Biochem. J. 80: 496-503, 1961.
7. Brown, S.S.: Nitrogen mustards and related alkylating agents. Adv. Pharmacol. 2: 243-295, 1963.
8. Delmonte, L. and Jukes, T.H.: folic acid antagonist in cancer chemotherapy. Pharmacol. Rev. 14: 91-135, 1962.
9. De Vita, V.T.: Principles of Chemotherapy. Eds. De Vita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. Cancer. Principles and practice of oncology. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 132-155. 1982.

10. Evans, B.D., Raju, K.S., Calvert, A.H., Harland, S.J. and Witshaw, E.: Phase II study of JMB, a new platinum analog, in advanced ovarian carcinoma. *Cancer Treat. Rep.* 67(11): 997-1000, 1983.
11. Frei, III E.: Curative cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 45: 6523-6537, 1985.
12. Fridovich, I. Superoxide radical: and endogenous toxicant. *Ann. Rev.* 23: 239-257, 1983.
13. García-García, G.: La cancerización como disturbio de un pausado proceso de cernimiento. En: Simposio: El conocimiento moderno de la biología del cáncer. *Gac. Med. de Mex.* 125(3-4): 69-88, 1989.
14. Hansen, P.V. and Brincker, H.: Videssine in the treatment of metastatic breast cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 20 (10): 1221-1225, 1984.
15. Haskell, C.M.: Immunologic aspects of cancer chemotherapy. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17: 179-195, 1977.
16. Hellman, S. and De Vita, V.T.: Principles of cancer biology kinetics of celular proliferation. Eds. De Vita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. *Cancer. Principles and practice of oncology.* JB Lippincott Company, Philadelphia, 73-80, 1982.
17. Mendelsohn, J.: Principles of neoplasia: Ed. Braunwald. *Harrisons principles of internal medicine.*, Mac graw-Hill co., New York, 421-446, 1987.
18. O Boyle, K.P. and Kemeny, N.: Synchronous colon and rectal cancers. Six cases of a clinical entity. *Amer. J. Med.* 87: 691-693, 1989.
19. O Dyer, P.J., Shoemaker, D., Zaharko, D., et al: Flavone acetic acid (LM 975, NSC 347512), a novel antitumor agent. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 19: 6-10, 1987.
20. Pérez-Tamayo, R.: Patología general de las neoplasias. Ed. Pérez Tamayo, R., Introducción a la patología. Mecanismos de enfermedad. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 539-637, 1987.
21. Poznansky, M. and Juliano, R.L.: Biological approaches to the controlled delivery of drugs: A critical review. *Pharmacol Rev.* 36 (4): 277-336, 1984.
22. Pui, C.H., Behm, F.G., Singh, B., Schell, M.J., Williams, D.L., Rivera, G.K.: Heterogeneity of presenting features and their relation to treat outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 75 (1): 174, 1990.
23. Rahaman, A., Kyung, R.J., Wolpert-DeFilippes, M.K., Goldin, A., Vendittii, J.M. and Wolley, P.V. Therapeutic and pharmacological studies of tetrachloro (d,l-trans) 1,2-diamminocyclohexane platinum (IV) (tetraplatin). A new platinum analogue. *Cancer Res.* 48, 1745-1752, 1988.
24. Segaloff, A.: Pharmacological receptor determination in endocrine therapy of breast cancer. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 20: 429-439, 1980.
25. Shuster, J.J., Falleta, J.M., Pullen, D.J., Crist, W.M., Humphey, G.B., Dowel, B.L.: Prognostic factor in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. *Blood* 75 (1): 166, 1990.
26. Smith, I.E., Harland, S.J., Robinson, B.A., Evans, B.D., Goodhart, L.C., Calvert, A.H.: Carboplatin: A very new cisplatin analog in the treatment of small cell lung cancer. *Cancer. Treat. Rep.* 69 (1): 43-46, 1985.
27. Staquet, J.M., Byar, D.P., Green, S.B. and Rozenzweig, M.: Clinical predictivity of transplantable tumor systems in the selection of new drugs for solid tumors: rationale for a three stage strategy. *Cancer Treat. Rep.* 67 (9): 753-765, 1983.
28. Timmis, G.M.: Antagonist of purine and pyrimidine metabolites and of folic acid. *Adv. Cancer Res.* 6: 369-401, 1961.
29. Torres-Lobatón, A.: El sujeto de alto riesgo para desarrollar cancer. En: Bases científicas del tratamiento oncológico multidisciplinario. *Gac. Med. Mex.* 122: 194-197, 1986.
30. Troll, W. and Wiwsner, R.: The role of oxygen radicals as a possible mechanism of tumor promotion. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 25: 509-528, 1985.
31. Wall, M.E. and Wani, M.C. Antineoplastic agents from plants. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17: 117-32, 1977.
32. Weinstein, B.: The origin of human cancer: molecular mechanism of carcinogenesis and their implications for cancer prevention and treatment. Twenty seventh GHA clowes memorial award lecture. *Cancer Res.* 48: 4135-4143, 1988.
33. Wheeler, G.P.: Studies related to the mechanisms of action of cytotoxic alkylating agents: A review. *Cancer Res.* 22 (6): 651-688, 1962.
34. Zimm, S., Clearly, S.M., Lucas, W.E., Weiss, R.J., Markman, M., Andrews, P.A.: Phase I. Pharmacokinetic study of intraperitoneal cisplatin and etoposide. *Cancer Res.* 47: 1712-1716, 1987.