

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Principios básicos de la quimioterapia

*J. Madrid A.

La quimioterapia es el tratamiento por vía sistémica de los tumores malignos, a diferencia de la cirugía y la radioterapia que son modalidades de tratamiento local.

Puede ser usada como complemento de las anteriores o bien como tratamiento principal, en que las modalidades locales son complementarias.

La quimioterapia fue utilizada inicialmente como tratamiento paliativo de la enfermedad diseminada, y luego, cuando la biología tumoral fue mejor conocida, se definió su rol en forma más clara y aparecieron combinaciones terapéuticas eficaces. Así se ha determinado a) en qué momento existe el riesgo de haber enfermedad metastásica (subclínica) y b) qué combinaciones terapéuticas serán eficaces. De este modo, en determinadas situaciones el tratamiento es sólo local, en otras sólo sistémico y en otras condiciones, una mezcla de ambos, cuya secuencia estará determinada por la biología tumoral y la eficiencia de la terapia.

HISTORIA

La idea que los compuestos químicos podrían ser útiles en el tratamiento del cáncer

**Departamento Hematología y Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

recibió gran ímpetu con el éxito logrado en el tratamiento de las enfermedades parasitarias, bacterianas y TBC tanto en roedores como en el hombre.

En cada una de ellas el pesimismo fue el que guió la posibilidad de éxito, cosa que se repite en la quimioterapia del cáncer.

Al final del siglo XIX, Paul Ehrlich descubrió el primer alquilante, y sólo 50 años más tarde esta observación fue aplicada en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas humanas.

Hay dos tipos de medicamentos para tratar las enfermedades: 1) contra los síntomas, sin afectar la etiología y 2) contra el agente causal, es decir, aquellos que curan; de estos últimos los primeros conocidos fueron las drogas antimaláricas. Estas se descubrieron accidentalmente alrededor del siglo XVII y fueron introducidas en Europa por los jesuitas desde Sudamérica, usándose sin conocer el agente etiológico, ni la identidad química del compuesto ni el modo de acción de éste, siendo, sin embargo, efectivas en controlar la enfermedad. De estos medicamentos se acuñó la palabra quimioterapia que usó Paul Ehrlich para definir las sustancias químicas conocidas para tratar las enfermedades parasitarias, siendo el Salvarsan, sintetizado con el número 606, el primer compuesto químico hecho por el hombre y efectivo para infección parasitaria.

Entre 1903 y 1915 se utilizaron y desarrolla-

ron los modelos animales para probar la efectividad de los agentes antiparasitarios, de una forma muy similar a como se hace hoy día. En 1930 se descubrió la sulfanilamida, el primer agente fácil de usar en las infecciones bacterianas, seguido por la penicilina que afectaba a los gérmenes Gram positivos y la estreptomycinina que accidentalmente mostró su utilidad como anti TBC al igual que la acción de la penicilina sobre la sífilis.

El paralelismo entre el desarrollo de las drogas contra el cáncer y los agentes infecciosos es grande y sorprendente; el trabajo de Ehrlich probó que las enfermedades infecciosas podían ser curadas y que un paso importante era el uso de modelos animales que predecían su efectividad. Parecido fue el descubrimiento de la resistencia de los microbios a los antibióticos y el obstáculo que esto suponía para una terapia exitosa, como asimismo la demostración de la utilidad de usar 2 ó 3 drogas para disminuir la resistencia y ampliar la cobertura a la heterogénea población de bacilos de Koch con sensibilidades de novo diferentes.

A comienzos de siglo se produjeron por lo menos tres hitos en el tratamiento del cáncer: 1) establecimiento de los principios de la cirugía oncológica, propuestos por Virchow en 1847 y desarrollados por Halsted en 1894 con su mastectomía radical, 2) inicio de la radioterapia, con el descubrimiento por Roentgen de los Rayos X y 3) aparición de los modelos animales, luego del trabajo de Paul Ehrlich en el tratamiento de las enfermedades parasitarias e infecciosas, lo que determinó el uso de cepas de ratones para trasplantar tumores.

Los agentes alquilantes se desarrollaron como producto de la investigación de gases tóxicos entre las dos guerras mundiales. Una explosión ocurrida en Nápoles durante la segunda guerra mundial, llevó a la observación de depresión de la médula ósea y depleción de la población celular en los ganglios linfáticos de las personas expuestas al gas, por lo que éste se usó en primera instancia en linfomas, lo que determinó grandes expectativas y grandes fracasos. No fue sino hasta 1957, con el descubrimiento del metotrexato, usado en la leucemia linfática aguda del niño, que comenzó la etapa de desarrollo de estas drogas.

FORMAS DE ACCION

Las diferencias entre las células normales y tumorales que se busca explotar, especialmente en las situaciones curativas, residen en la cinética celular, la disposición farmacológica y la permeabilidad de las membranas.

En la década del 60 se reemplazó el empirismo total cuando Skipper *et al.* enunciaron los principios básicos de la quimioterapia del cáncer y que aún en el día de hoy son la piedra angular del diseño de protocolos clínicos:

1. Reafirmación de lo demostrado en 1937 por Furth y Kahn de que una célula maligna podría crecer a un número letal y matar al huésped.
2. Conocimiento de que los tumores crecen de una manera especial, llamada cinética de crecimiento Gompertziano, en que la población de células tumorales reduce su fracción de crecimiento cuando aumenta la masa tumoral alcanzando una meseta en la graficación de la curva de crecimiento en el tiempo.
3. Demostración de que el efecto citotóxico de las drogas antineoplásicas es una función logarítmica exponencial, vale decir, que una dosis dada elimina una fracción constante sin importar el número de células que existía inicialmente.
4. Demostración de una relación invariablemente inversa entre el número de células, es decir la masa tumoral y la curabilidad. La quimioterapia podría curar más al aumentar la dosis con lo que se consigue un aumento de la fracción eliminada o bien comenzando el tratamiento con un número pequeño de células, puesto que la quimioterapia es más efectiva con enfermedad residual mínima que con enfermedad avanzada.
5. Demostración de que los efectos de las drogas citotóxicas podían acoplarse, manteniendo o bien disminuyendo la toxicidad, teniendo en cuenta que ellas actúan a niveles distintos dentro del ciclo celular. Existen drogas que ejercen su acción sobre las células que están en el ciclo celular (drogas ciclo-específicas), y otras que actúan sobre cualquier célula, en proliferación o en reposo (drogas ciclo-no específicas).

Estas conclusiones fueron hechas basadas en

el sistema animal de leucemia L1210, donde Skipper calculó a través del tiempo de doblaje tumoral el número de células eliminadas por tratamientos, demostrando que con combinaciones de terapia podía curar esta leucemia habitualmente fatal. Sin embargo, este modelo es le un tumor roedor de rápido crecimiento (en un momento existe alrededor del 60% de las células que están sintetizando activamente DNA), con una fracción de crecimiento del 100% y un ciclo vital totalmente predecible. Esta situación no es homologable a los tumores humanos, debido a que los ciclos celulares son heterogéneos y prolongados, que el número de células que sintetizan DNA es pequeño, muchas de ellas no son clonógenas y otras tantas no pueden generar metástasis.

DOSIS

La importancia de la dosis, o mejor del porcentaje de la dosis teórica calculada, es insuficientemente apreciada por muchos clínicos. La toxicidad de los agentes antitumorales es tal que cualquier consideración por disminuir la cantidad parece válida, sin embargo, esta reducción debe hacerse sólo si no se compromete la efectividad terapéutica.

Existe evidencia general y conclusiva obtenida de sistemas experimentales acerca de la toxicidad y su relación con la dosis, siendo que la curva dosis-respuesta presenta una pendiente directamente proporcional. Por ejemplo, elevar por 2 a 3 veces la dosis media letal matará el 90% de los animales. Por otro lado, en tumores experimentales, es decir, inducidos in vivo, existe una relación lineal logarítmica entre dosis y citorreducción (muerte celular). Así una diferencia de dos veces la dosis aumenta la citorreducción entre 1/2 y 1 log, o sea, entre 3 y 10 veces. Esto se obtiene también para drogas ciclo-no específicas en tumores con fracción de crecimiento relativamente baja. Por otro lado si bien es cierto que la heterogeneidad de la población celular podría afectar a los agentes ciclo-específicos, la destrucción celular que se obtendrá por la exposición continua a las drogas reclutará células a entrar al ciclo celular con un efecto neto directamente proporcional a la pendiente de la curva dosis respuesta. Experimenten-

talmente esta pendiente se obtiene a través de la reducción de la masa tumoral, aumentando la sobrevida. Ejemplos específicos con 5FU en osteosarcoma de rata revelan que 66 mg/kg por 4 días hay un 70% de respuesta completa, pero disminuirla a 55 mg/kg por 4 días existe un 0% de respuesta completa. Estos estudios representan a un gran número de investigadores como Skipper, Schabel y Goldie, en tumores trasplantables in vivo. Es así como se ha establecido que debe usarse la máxima dosis tolerable. Existen datos clínicos en que el uso de menos del 85% de la dosis calculada se acompaña de 0% de resultados, siendo también de vital importancia el tiempo en que se entrega esta dosis. El uso de drogas en forma intermitente da mejores resultados que las dosis continuas, ya que permite la recuperación de la médula ósea, dando posibilidad de usar el máximo de dosis.

Por otro lado, una actitud habitual en el manejo de los pacientes mayores de 65 años que necesitan uso de citotóxicos es disminuir la dosis, basado fundamentalmente en la mayor cantidad de grasa presente morfológicamente en la médula ósea. Esto último que no representa para nada la capacidad pluripotencial de cada órgano y en este caso de la reserva medular, ha sido revisado recientemente por el SWOG, demostrando a través de un gran número de enfermos que la toxicidad era estadísticamente igual y sólo se conseguía disminuir la posibilidad de controlar la enfermedad.

Otro concepto interesante a analizar es el de la terapia de mantención, introducido en 1960, especialmente en Leucemia aguda para mantener una remisión producida ya en el esquema de inducción. El análisis no ha demostrado que aumente el porcentaje de curación sino que más bien sirve para prolongar el tiempo de la recaída, luego su uso con intención curativa no tiene cabida, de acuerdo a los principios biológicos experimentales, como tampoco apoyados por la citocinética.

FARMACOLOGIA

Es necesario revisar algunos conceptos sobre farmacología antes de referirse a la resistencia fenotípica y genotípica a drogas. Los factores

que intervienen en la concentración de una droga o sus metabolitos en los sitios primarios de acción deben tenerse en cuenta al planificar su uso en los enfermos. Estos importantes factores son:

1. *Absorción.* Rutas de administración para optimizar la concentración de la droga en el blanco.
2. *Distribución.* Unión a albúmina, concentración en diferentes espacios, capacidad de atravesar barrera hematoencefálica (tamaño molecular, ionización y solubilidad en lípidos), aporte sanguíneo al tumor, etc.
3. *Biotransformación.* Algunas drogas son activas sólo a través de sus metabolitos, como, por ejemplo, la ciclofosfamida.
4. *Excreción.* A través del riñón o hígado por lo que debe analizarse siempre su función previo al uso de citotóxicos y prevenir los efectos tóxicos por alteración de las concentraciones sanguíneas no esperadas.
5. *Interacción de drogas.* Habitualmente los enfermos hospitalizados reciben un promedio de 7 a 9 drogas diarias. Esta interacción se puede producir a distintos niveles como, por ejemplo, físico-químico, absorción intestinal, nivel plasmático, receptores celulares, alteración del metabolismo, del equilibrio ácido-básico, transporte de membranas, etc. Especial énfasis debe hacerse con respecto a la penetración a través de las membranas celulares puesto que al nivel intracitoplasmático y molecular es donde la droga ejercerá habitualmente su acción tanto benéfica como colateralmente tóxica.

RESISTENCIA TUMORAL

Muchas de las condiciones antes expuestas pueden conducir a resistencia tumoral. Desde el punto de vista didáctico ésta se ha dividido en dos categorías: temporal y permanente.

La resistencia temporal se divide a su vez en:

- 1) Barreras fisiológicas y
- 2) Alteraciones en el crecimiento celular; esta última condición comenzó a investigarse en 1959, cuando se contó con timidina tritiada para saber el número de células que sintetizan DNA durante un período. Esto permitió demostrar que existía poca diferencia en el tiempo del ciclo

celular entre células tumorales y normales, c sea que las células cancerosas no se dividían más rápido. Por otro lado, debía tenerse en cuenta el tiempo de crecimiento en células normales especialmente de la médula ósea. El clásico ejemplo de la leucemia L1210 no es realmente válido debido fundamentalmente a que el tiempo de doblaje en los tumores humanos es distinto básicamente por la pérdida celular. Un tumor con doblaje lento puede tener una alta fracción de crecimiento por una pérdida celular excesiva lo que equivale a metástasis potenciales si las células son viables. Se demostró que las micrometástasis tenían una alta captación de timidina tritiada, sin relación con su tumor de origen, y en algunos casos la remoción de tumor primario contribuía a aumentar aún más su índice de captación. Estas observaciones fueron las primeras en generar entusiasmo en el uso de la quimioterapia como adyuvante de la cirugía y de la radioterapia puesto que se pensó que pequeñas cantidades de tumor serían más sensibles desde el punto de vista cinético y por ende, lograrían más fácilmente su curación. En el clínico habitualmente se enfrenta, aun en el momento del diagnóstico, con que el tumor ha cumplido ya alrededor de 32 doblajes y está cerca del final de su ciclo vital. Estos datos dieron la pauta para intentar vencer esta resistencia temporal cinética con combinaciones de drogas obteniendo considerable éxito. La dosis, el porcentaje de la dosis teórica calculada, y número de ciclos han probado ser importantes variables en los protocolos clínicos. El uso de drogas ciclo-específicas alternadas, o en combinación, con drogas ciclo-no específicas y ciclos de quimioterapia intermitentes forman parte integral del éxito de la poliquimioterapia.

Tales aproximaciones claramente limitan la injuria letal a los tejidos normales y evitan re-tratamientos durante la fase de recuperación de la médula ósea. La mayoría de los ciclos se hacen cada 28 días, intervalo en el cual se ha demostrado la recuperación de la inhibición de la célula troncal de la médula ósea.

A mediados de la década del 70 en varios estudios se observó que: 1) sólo servían drogas en combinación cuando individualmente daban resultados, 2) un porcentaje de enfermos que tenían remisión completa recaía y fallaba en

responder a otros tratamientos. No se había podido predecir el factor de riesgo basado en las características clínicas. El volumen tumoral no servía para predecir curabilidad como era de prever sobre la base de los datos cinéticos, como por ejemplo en la enfermedad de Hodgkin, leucemia linfática aguda, cáncer de testículo, etc., en que con cantidad masiva de tumor las combinaciones de drogas lograban no sólo respuesta completa sino curación, lo mismo que con agentes únicos como en el linfoma de Burkitt y en el coriocarcinoma. En algunos casos las combinaciones utilizadas como coadyuvantes no eran más efectivas que el mismo esquema efectuado con enfermedad avanzada. Había una observación que no se había explicado suficientemente: el tejido normal jamás desarrollaba resistencia a la quimioterapia.

En 1943, Delbruck y Luria descubrieron que la *E. coli* desarrollaba resistencia a los bacteriófagos y que ésta era una mutación espontánea que la hacía resistente a la infección. En 1979, Goldie y Coldman reexaminaron este trabajo y usaron el principio para desarrollar una teoría sobre la resistencia de las células tumorales a los citotóxicos. Existe amplia evidencia en sistemas celulares de mamíferos de la mutación espontánea y permanente hacia la resistencia fenotípica a las drogas y que puede ocurrir como un fenómeno intrínseco de líneas celulares malignas genéticamente inestables por el rápido crecimiento. La falla de la médula ósea en obtener resistencia en el tiempo sugeriría que en los mamíferos se comenzaba con sensibilidad a las drogas. Goldie y Coldman desarrollaron un modelo matemático que relaciona la curabilidad con el tiempo de aparición de una línea celular, única o doble, resistente a la terapia. Asumiendo un porcentaje de mutación aproximado al natural, el modelo predice que hay una variación en el tamaño de la fracción resistente dependiendo del valor del porcentaje de mutación y el punto en que esta mutación se desarrolla. La falla en lograr una respuesta clínica ocurrirá sólo si la proporción de células resistentes excede del 50% de la masa tumoral. Esta teoría explica la respuesta diferente de las metástasis que son expuestas a drogas distintas corroborando los datos de heterogeneidad aportados por Fidler *et al.*

Recientemente Goldie y Coldman publicaron un modelo computarizado sobre el uso de la quimioterapia en tumores tratables, proponiendo que la incurabilidad se relaciona directamente con la aparición de resistencia. El uso de terapia no cruzada usada en forma alternada contribuiría a aumentar el porcentaje de remisión completa permanente. Existe una serie de premisas para validar este modelo.

1) La muerte celular sigue una cinética de primer orden, o sea, una función logarítmica.

2) La mutación espontánea hacia la resistencia de drogas se produce en la frecuencia natural de 10^{-6} .

3) La mutación hacia la resistencia, sigue un patrón establecido de sensibilidad a la resistencia al primer tratamiento (R1), a la resistencia al segundo tratamiento (R2) con la aparición de una línea celular de doble resistencia (R1R2). Este modelo se aproxima a algunos cánceres humanos curables por la quimioterapia, o sea respuestas completas durables cuando el tumor es clínicamente evidente (masa de alrededor de 10^{10}), con tiempo de doblaje de 36 días y eliminación logarítmica de 2 con intervalo de tratamiento de 21 días. Además supone que tiene dos tratamientos de igual eficacia y que no pueden darse simultáneamente, lo que se produce en las situaciones clínicas de la leucemia linfática aguda, enfermedad de Hodgkin, linfoma maligno de células grandes de grado intermedio de malignidad, y cáncer de testículo no seminoma, siendo difícil enrolar todas las variables en este tipo de modelo.

Estos datos explican: 1) por qué la quimioterapia coadyuvante puede no ser más efectiva que en la enfermedad diseminada aunque se suponga que existe pequeña cantidad de células. 2) que el tiempo entre los tratamientos adquiere mucha importancia (recordar que un tumor es clínicamente evidente cuando hay 0.5×10^8 células, que es clínicamente avanzado con 10^{10} - 10^{11} células y que la muerte se produce cuando se alcanza una masa de 10^{12} células; luego la diferencia entre grande y masivo y entre microscópico y subclínico es sólo de 2 a 3 logs. y 3) que los intentos de aumentar la respuesta a las drogas con operaciones para disminuir la masa tumoral y así aumentar el número de células en crecimiento, no sean eficaces debi-

do a que la mutación e inestabilidad sea directamente proporcional a la masa tumoral, o sea que existe la probabilidad de haberse desarrollado líneas celulares resistentes antes de la operación, esta serviría sólo si estas líneas celulares no tienen capacidad metastizante.

Esta teoría explicaría la gran variación de respuesta que existe, con respecto a tumores originados en diferentes órganos, como por ejemplo: los linfomas de células "B" en que existe el tipo Burkitt, los nodulares pobremente diferenciados y los de células grandes (los anticuerpos monoclonales han demostrado su mismo origen) que presentan una baja tendencia a desarrollar líneas celulares resistentes, al revés de los cánceres viscerales, lo que implicaría una relativa estabilidad genética con baja tendencia a la resistencia fenotípica por mutación. En el cáncer bronquial, la situación es diametralmente opuesta debido a la multiplicidad de carcinógenos involucrados que determinan una mayor mutación espontánea. Datos como éstos, sugieren para la quimioterapia coadyuvante que:

1. La combinación de drogas, debe ser utilizada al igual que la que está aprobada para enfermedad diseminada.
2. La intensidad debe ser la misma para la enfermedad subclínica que para la enfermedad clínica del mismo tipo.
3. Las drogas que producen respuestas parciales, no pueden obtener mejores resultados en su uso como coadyuvantes.
4. Su duración debe ser breve, como para erradicar un número pequeño de células resistentes y
5. Se deben desarrollar protocolos de quimioterapia preterapia local, parecidos a los que se han usado en cáncer de cabeza y cuello para determinar la utilidad de las combinaciones.

Inherente a este modelo, es la aparición de resistencia espontánea que ocurre sin haber expuesto el sistema a drogas citotóxicas, luego, la resistencia es producto del crecimiento de líneas celulares presentes desde el comienzo del tratamiento. El origen mutacional de las células tumorales resistentes requiere que la respuesta clínica al tratamiento sea variable de un enfermo al otro; esto por lo demás conforma la mayoría de las experiencias. Más aún, en algunas

circunstancias no existen células tumorales resistentes presentes [porque esto todavía no ha ocurrido en el desarrollo del clon neoplásico] luego tales casos excepcionales son potencialmente curables por medio de la quimioterapia apropiada.

Si un neoplasma es visto como una colección muy heterogénea de células que presenta un amplio rango de sensibilidades y resistencia a las drogas, y además se asume que esta resistencia aumenta con el tiempo, resulta evidente que la mejor estrategia es sobrepasar esta heterogeneidad. Es así como la teoría de mutación somática apoya en forma racional la quimioterapia coadyuvante.

Los criterios que afirman el origen genético de los fenotipos resistentes a las drogas son: 1) las células presentan una estabilidad heredada en ausencia de selección, 2) esta habilidad a la resistencia se produce como una generación espontánea, puesto que el porcentaje de mutación es igual a la población general, 3) la frecuencia se observa aumentada en presencia de mutágenos, 4) se ha podido demostrar un producto genético alterado, (deleción enzimática específica, disminución de proteínas transportadoras a nivel de membranas), y 5) se ha podido demostrar un gen alterado a nivel del DNA. Existen ejemplos para la mayoría de estos criterios y es de importancia destacar los mecanismos bioquímicos a la resistencia a drogas: A) sobreproducción del blanco de la droga, lo cual se produce por una amplificación genética. B) interacción alterada de la droga con su blanco ya sea por deleción enzimática específica o alteración de las proteínas transportadoras a nivel de la membrana, y C) disminución de la permeabilidad de membrana a las drogas. Las dos primeras resultan en resistencia a una sola droga y en general a un antimetabolito. En cambio, la tercera fue investigada por Ling *et al.*, quienes desarrollaron una línea celular resistente a múltiples drogas, lo cual fue importante ya que esto nunca se había caracterizado con un solo cambio genético, porque esta observación se ha extendido a tumores humanos y porque esta proteína de superficie (P-glicoproteína) expresa el cambio genético (a mayor concentración en su superficie mayor es la resistencia).

CONCLUSIONES

La resistencia a las drogas es el mayor obstáculo en la quimioterapia del cáncer clínico. Aun los tumores que son considerados muy sensibles a las drogas y que pueden ser curados en un alto porcentaje, pueden desarrollar una resistencia completa a éstas en el transcurso del tratamiento. Algunas consideraciones estratégicas importantes son: a) que el tratamiento debe empezar con enfermedad mínima puesto que las células neoplásicas son más sensibles en pequeñas cantidades, b) que la combinación de drogas es la mejor manera de sobrepasar la *heterogeneidad* celular de los tumores malignos, y, c) es así como estas células deben ser expuestas lo antes posible a la mayor cantidad de agentes activos disponibles. Si el número de drogas excede la dosis que se puede dar sin aumentar la toxicidad, se deben realizar esquemas más

complejos y sofisticados. Se debe utilizar esquemas alternados con resistencia no cruzada en vez de darlos en forma secuencial.

Un número no despreciable de tumores clínicos es refractario a la curación clínica. En ellos se incluyen los carcinomas del tubo digestivo, carcinoma epidermoide del pulmón, melanoma maligno, e hipernefroma. La gran resistencia de estos tipos de tumores no está bien entendida, pero probablemente puede ser atribuida a una combinación de un alto porcentaje de células resistentes en forma intrínseca, un alto porcentaje de mutación a la resistencia a los medicamentos actualmente disponibles y a una desfavorable cinética y crecimiento celular. Una mejoría en los resultados requerirá de un entendimiento más profundo de los procesos por los cuales los tumores se hacen insensibles a la terapia. □