

HOSPITAL TERRITORIAL DE CARDENAS. SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. ONCOLOGIA

Principios básicos de la terapéutica citotóxica en el cáncer

Por el Dr.:

ELOY A. GONZALEZ GONZALEZ*

González González, E. A. *Principios básicos de la terapéutica citotóxica en el cáncer.*

Un análisis de los conceptos fundamentales de la cinética de las poblaciones tumorales y de la biología tumoral, aplicada a la quimioterapia antiblastomatosa es presentado en la presente comunicación. Se relacionan, además, los principios básicos de la terapéutica citotóxica en el cáncer.

INTRODUCCION

El cáncer se ha convertido, de manera progresiva, en un problema de salud a escala mundial, en una población que aumenta su expectativa de vida y se ve expuesta de forma cada vez más creciente a los riesgos carcinogénicos.

Afortunadamente, el desarrollo de métodos cada vez más novedosos de diagnóstico y las posibilidades en el empleo de regímenes terapéuticos variados y efectivos, permiten controlar en gran medida la enfermedad neoplásica.

En los tres últimos decenios la quimioterapia antineoplásica ha constituido una de las formas de tratamiento para los tumores malignos, y en ocasiones es el tratamiento de elección de algunos tipos de malignidades. El empleo de drogas oncolíticas cada vez más eficaces y la adopción de métodos terapéuticos racionales, ha servido de valiosa ayuda en el empeño de lograr curaciones o de aliviar en aquellos pacientes que son abandonados prematuramente.

Durante muchos años, una lógica prudencia ha precedido la administración de los citotóxicos, existiendo más preocupación por los efectos perjudiciales, que por lograr una eficaz inhibición proliferativa. La experiencia práctica ha permitido un cambio de postura en este sentido, ante los notables resultados alcanzados, con una mínima o casi nula toxicidad medicamentosa.

* Especialista de I grado en Oncología. Servicio de medicina interna. Hospital Territorial de Cárdenas.

Un análisis de los conceptos fundamentales de la cinética de las poblaciones tumorales y de la biología tumoral, aplicada a la quimioterapia antineoplásica, en virtud de los resultados alcanzados en el empleo de dos o más citotóxicos, método ampliamente utilizado en la actualidad, es considerado en el presente trabajo.

a) *Conceptos de cinética y biología tumoral aplicables a la quimioterapia antineoplásica*

Desde que fueron establecidos los primeros conceptos sobre la célula, el fenómeno de la división celular ha sido motivo de gran interés por parte de los investigadores.

Es alrededor de 1850 que se establece el hecho de que las células aumentan su número dividiéndose, y se observa por esta fecha algunos cambios morfológicos relacionados con el proceso de mitosis. En esta misma década se define la división celular en dos etapas: la interfase y la mitosis.

Con los trabajos de *Fleming*, en 1878 y 1880, se producen los primeros avances en el estudio de la reproducción celular, describiéndose respectivamente la división longitudinal de los cromosomas y la secuencia correcta de las fases de la mitosis.¹

Técnicas mucho más novedosas, como son la microscopía electrónica y el desarrollo de técnicas como la autorradiografía, fraccionamiento celular, cultivo de tejidos, y más recientemente el empleo de la pulscitofotometría,² han permitido ampliar los conocimientos sobre la cinética celular.

En términos generales podemos decir que las células muestran funciones individuales o internas y sociales o externas; las primeras, en las células maduras, son las responsables de mantener los ciclos metabólicos para la energía y para las funciones sintetizantes especializadas, características de los tejidos diferenciados. Los aspectos sociales del desarrollo, relativos al problema del cáncer, se refieren a los procesos mediante los cuales el desarrollo celular, hístico y orgánico está controlado después que alcanza un volumen crítico y estimulado para reanudarse después de la muerte o extirpación de parte de un órgano.³

Uno de los aportes más significativos en el estudio de la función celular se encuentra en los trabajos desarrollados por *Howard y Pele*, en el año 1953.⁴ Estos investigadores definieron el ciclo de vida celular, señalando en el mismo los diferentes eventos bioquímicos y metabólicos que se producen en la interfase.

¿Qué entendemos por ciclo de vida celular? Este concepto tan arraigado y que cobra cada vez más valor a medida que se enriquece con los conocimientos acerca del mismo, se define como "el intervalo que existe entre una mitosis formadora de dos células hijas y el final de la siguiente mitosis en una o ambas células hijas".⁵ Todo este periplo viene dado por una secuencia ordenada de actividades metabólicas propias de la célula.

a) *Ciclo de vida celular*^{1,3,5}

El proceso de división celular implica cuatro períodos o fases:

1. Fase G₁

Denominada también período posmitótico o presintético, se define como el tiempo que media desde que termina la mitosis hasta que tiene lugar la síntesis del ácido desoxirribonucleico (DNA); en ella, básicamente, tiene lugar la síntesis del ácido ribonucleico (RNA) y las proteínas. Actividades como la síntesis de histonas, la desaparición de la actividad de la timidinaquinasa, la ausencia de desoxicitato-desaminasa, el comienzo de la síntesis de inmunoglobulinas por los linfocitos, la reformación de ribosomas y el acentuamiento de la expresión antigénica de membranas, son señaladas. La duración de este período (T_{g1}) es extremadamente variable, entre unas horas y varios días, y es por tanto el responsable de la mayor o menor prolongación de los tiempos de generación (T_e), que es el tiempo que se precisa para completarse un ciclo celular.

2. Fase S

Denominada período de síntesis, en esta fase se verifica la duplicación del DNA cromosómico. Con un tiempo más bien restringido (de 8 a 30 horas, como término medio) en este período son sintetizadas las bases de purina y pirimidina convertidas en nucleótidos y combinados en nuevas bandas de DNA que son complementarios a los componentes simples de la hélix doble. Se produce, además, la síntesis de proteína cromosomal no histona.

3. Fase G₂

Como es lógico inferir, esta fase se denomina premitótica o posintética, y se define como el período comprendido desde que se completa la síntesis de DNA, hasta que se inicia la mitosis. Esta fase, con un tiempo más bien breve de consolidación metabólica de la célula, se caracteriza por la síntesis de RNA, proteína cromosomal no histona y fosfolípidos. El tiempo de la fase G₂ (T_{g2}) no pasa de varias horas.

4. Fase M o mitosis

En este período ocurre la división de una célula progenitora G₂ con un contenido tetraploide (4n) en dos células hijas diploides (2n). La mitosis se divide en cuatro fases muy bien diferenciadas, que son: profase, metafase, anafase y telofase.

La profase se caracteriza por la condensación cromosómica, formación del huso mitótico y desintegración del nucléolo. En la metafase, los cromosomas se sitúan en la placa metafásica de manera que los centrómeros descansan sobre el huso y equidistantes de los polos. La anafase comienza cuando los centrómeros se dividen y se mueven hacia los polos opuestos. Posteriormente ocurre la telofase, donde los cromosomas se elongan y desaparecen, formándose el nucléolo, la envoltura nuclear y el huso se desorganiza. Al final de este proceso se produce la citocinesis con la formación de dos células hijas. El tiempo de mitosis (T_m) se considera el más breve de todo el ciclo de vida celular, y fluctúa generalmente entre 30-90 minutos.

Al término del ciclo celular las células que son productos de la división tienen tres posibles destinos:⁶

1. Pasan un nuevo ciclo de división a través de un breve G_1 hacia la fase S, ofreciendo la fracción de células que continuamente se dividen y que son las responsables del crecimiento de los tumores.
2. Células que pierden su capacidad de división, ya sea porque mueren debido a los defectos y a la deficiencia en la transferencia de la información genética necesaria para reproducir los procesos metabólicos precisos para sobrevivir, o porque alcanzan un nivel especial de diferenciación y por lo tanto de función, como ocurre con las neuronas del SNC y las células queratinizadas de la epidermis.
3. Células que permanecen sin sintetizar DNA ni se dividen, denominadas también células quiescentes (Go). El término Go se utiliza indistintamente para referirse a las células que están suficientemente diferenciadas y que no entran en un nuevo ciclo celular. Se ha empleado este término para referirse a aquellas células que se encuentran en una división clonogénica de la cual son estimuladas a proliferar bajo circunstancias especiales; sólo en esta eventualidad es que asistimos a la denominada fase prerreplicativa, con una duración estimada en 12 horas o más, donde se observa un incremento temprano de la síntesis de RNA y proteína.

c) *Cinética de las poblaciones tumorales*

Básicamente dos parámetros son tenidos en cuenta en el crecimiento: la fracción de crecimiento y el tiempo de doblamiento.

Acorde con los estudios experimentales se ha podido apreciar que un volumen tumoral pequeño crece de forma exponencial durante un determinado espacio de tiempo; cuando el tumor alcanza un volumen definido, la frecuencia de crecimiento disminuye progresivamente, pudiendo incluso dejar de crecer.⁷⁻⁹

Los parámetros que determinan el crecimiento de un tumor son:

1. Fracción de crecimiento G^7
Un volumen tumoral está compuesto por una masa celular no homogénea. en la cual solo una fracción de células clonogénicas son las responsables del crecimiento de volumen. Esta fracción de células activas se denomina fracción de crecimiento. y corresponde solo a aquellas células que proliferan.
Teniendo en cuenta la antes citada curva de crecimiento. al aumentar el volumen tumoral disminuye la fracción de crecimiento y viceversa. Esto es lógico. si tenemos en cuenta que al aumentar el volumen tumoral se ve comprometido el aporte nutritivo, y el proceso de angiogénesis neoplásica se acentúa.
2. Tiempo de doblamiento $t^5,9$
Se define como el tiempo necesario para que una proliferación anómala y autóctona duplique su tamaño. Se trata de un tiempo muy variable, cuyo promedio es de 1 a 5 meses. El tiempo de doblamiento puede transformarse cuando reducimos sucesivamente la masa tumoral, siendo más precoces a medida que limitamos los tiempos de generación. De esta forma potenciamos la fracción de crecimiento.

3. Grado de diferenciación celular

La proliferación celular en una población de células tumorales tiene una relación inversa con el grado de diferenciación de las células hijas. Las células que se dividen rápidamente, por lo general no poseen las propiedades enzimáticas necesarias para la formación de moléculas o estructuras diferenciadas. Por otra parte, las células que están relativamente bien diferenciadas en términos de muchas proteínas constituyentes, usualmente no son capaces de dividirse en la misma proporción que lo hacen las células menos diferenciadas. Las células tumorales que están más diferenciadas pueden sobrevivir más tiempo que aquellas encargadas de la autorreproducción en colonias tumorales que se dividen rápidamente.³

Parámetros que determinan el crecimiento de un tumor

I. Fracción de crecimiento. (G)

II. Tiempo de doblamiento.

- A— Alargamiento del tiempo de generación de las células proliferativas imputables a la fracción G|.
- B— Aumento progresivo de las células tumorales que caen en estado de reposo Go.
- C— Incremento de las pérdidas celulares debido a exfoliación o necrosis.

III. Grado de diferenciación celular.

Podemos observar que las células hijas tumorales indiferenciadas poseen menos capacidad para sobrevivir que aquellas que se originan de las variedades más diferenciadas.

Con el tiempo, la acumulación de células tumorales diferenciadas que sobreviven más tiempo llevan al desarrollo de nódulos tumorales que sobrepasan el aporte sanguíneo y mueren.

Todos los conceptos antes expuestos permiten una mejor comprensión de los mecanismos de acción y resultados terapéuticos que se logran con el empleo de los medicamentos antitumorales. Las bases fundamentales en la aplicación de estos conceptos en la estrategia quimioterápica de los histoblastomas, es el tema que trataremos a continuación.

Principios básicos de la terapéutica citotóxica antitumoral

El empleo de los citotóxicos ha arribado a la etapa de racionalización en su empleo, basado en los datos cada vez más numerosos que tenemos de los mecanismos de acción y la abundante experiencia clínica que se ha ido acumulando en el transcurso de los últimos 20 años. *Brule y colaboradores*³ sistematizan el empleo de los quimioterápicos antineoplásicos de modo general, lo cual puede servirnos de guía en la selección terapéutica ante un paciente afecto de cáncer.

Según estos autores las indicaciones de la quimioterapia son:

1. Como un esfuerzo para curar en aquellas enfermedades en las cuales se ha logrado o acercado a la recuperación.

2. A fin de prolongar la supervivencia y producir remisiones en los procesos que sabemos se generalizan, se hacen rápidamente progresivos y sensibles a algunos agentes terapéuticos.
3. A fin de prolongar el intervalo libre de enfermedad en los procesos posiblemente localizados después del tratamiento inicial (cirugía o radiaciones ionizantes).
4. Al observar signos de deterioro de la función o evidencia de progreso de la enfermedad.
5. Para mejorar como paliativo de la enfermedad sintomática en áreas locales no susceptibles de radioterapia, aun en ausencia de un agente capaz de producir remisión con la administración sistémica.
6. A fin de reducir un volumen local de tumor previamente al intento de extirpación mediante el tratamiento quirúrgico o por radiaciones ionizantes.
7. En el tratamiento de la enfermedad paraneoplásica sintomática debido a manifestaciones metastásicas.

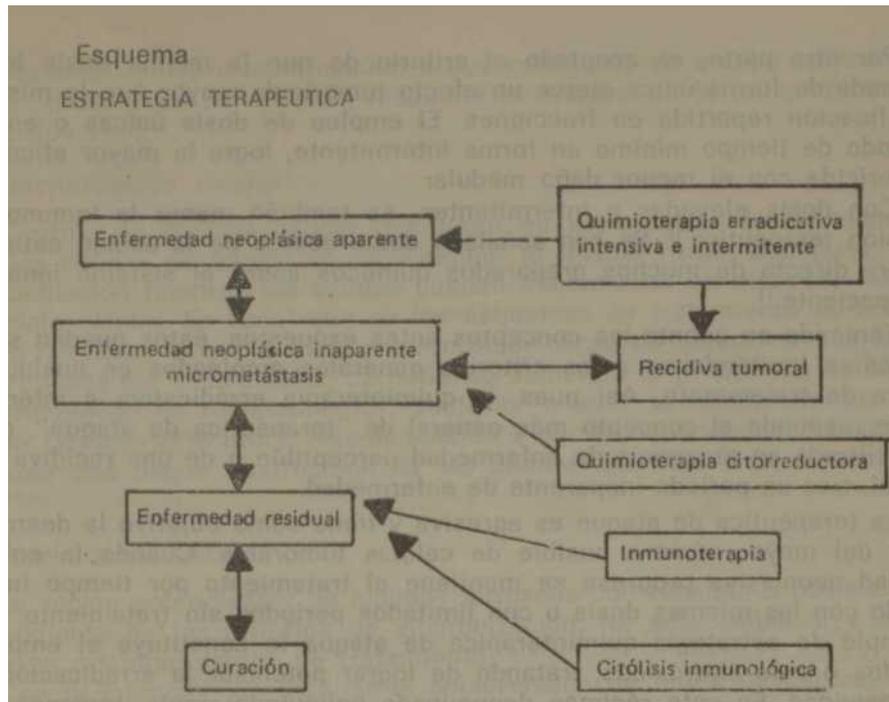
El empleo de uno o varios fármacos viene dado por el mecanismo de acción de éstos en relación al ciclo de vida celular. Las células que entran en un ciclo celular son proliferantes y comprenden aquéllas que se encuentran en las fases de síntesis (S), premitótica (G₂) o de mitosis (M); estas poblaciones de células tumorales presentan una gran quimiosensibilidad, mientras que aquellas células que se encuentran en la fase presintética (G₁) o quiescentes (G₀) son relativamente refractarias a los citotóxicos. Estos fármacos suelen clasificarse, según su mecanismo de acción, en específicos o inespecíficos del ciclo celular. Los primeros a su vez pueden ser dependientes de fase (fasedependientes) o no dependientes de fase (faseindependientes o ciclodependientes).

1. Cicloespecíficos:
 - a) Fasedependientes
 - b) Ciclodependientes
2. Cicloinespecíficos

A continuación, demos paso a una serie de conceptos fundamentales en el planeamiento de la estrategia oncológica (esquema).

1. *Quimioterapia erradicativa, intensiva e intermitente*

Los citotóxicos manifiestan una mayor apetencia por las células neoplásicas que por las normales, teniendo en cuenta que la cifra de mortalidad celular aumenta en proporción a la dosis del fármaco: cuanto más elevada es la dosis, mayor es el número de células proliferativas que se ven afectadas. Por lo tanto, el objeto de la quimioterapia está en lograr administrar la dosis máxima (quimioterapia erradicativa) compatible con una toxicidad soportable.



Además, teniendo en cuenta que la reducción del número de células que logra una dosis única es muy superior a la que se consigue administrando la misma dosis fraccionada, se procura que las dosis administradas sean máximas y en muy pocos días, si se hace en forma continua, o con intervalos entre las dosis extremadamente cortos puede llegar a expoliar fatalmente las células germinales hematopoyéticas.

Sabemos que en la médula ósea la mayoría de las células se encuentran en la fase G₀, y éstas no se ven afectadas por los citotóxicos; sin embargo, un volumen importante de células en transición pueden ser afectadas, produciendo una pancitopenia periférica que estimula el paso de células G₀ y éstas entran en el ciclo celular. Cuando administramos dosis continuas o con intervalos cortos, estamos creando un estado de citopenia perenne cuya expresión clínica puede llegar a ser la aplasia medular medicamentosa.

El criterio de intermitencia de dosis viene dado por la necesidad de permitir que el caudal de células germinales hematopoyéticas indemnes después de la administración del medicamento, logre un rápido y eficaz restablecimiento de la celularidad hematopoyética normal. Todo lo anterior justifica el empleo de dosis erradicativas intensivas o intermitentes con aquellos fármacos ciclodependientes o fase dependientes y no con aquellos medicamentos cicloinespecíficos.

Por otra parte, es aceptado el criterio de que la misma dosis total aplicada de forma única ejerce un efecto tumoricida mayor que la misma dosificación repartida en fracciones. El empleo de dosis únicas o en el período de tiempo mínimo en forma intermitente, logra la mayor eficacia tumoricida con el menor daño medular.

Con dosis elevadas o intermitentes, es también menor la inmunodepresión terapéutica.¹⁰ Se han señalado datos acerca de la acción estimuladora directa de muchos preparados químicos sobre el sistema inmune del paciente.¹¹

Teniendo en cuenta los conceptos antes expuestos, éstos pueden simplificarse limitándonos a los criterios generales empleados en cualquier pauta de tratamiento. Así pues, la quimioterapia erradicativa e intermitente responde al concepto más general de "terapéutica de ataque", que es utilizada en presencia de enfermedad perceptible o de una recidiva tumoral, tras un período inaparente de enfermedad.

La terapéutica de ataque es agresiva y tiene como objetivo la destrucción del mayor número posible de células tumorales. Cuando la enfermedad neoplásica progresa se mantiene el tratamiento por tiempo indefinido con las mismas dosis o con limitados períodos sin tratamiento. Un ejemplo de estrategia quimioterápica de ataque lo constituye el empleo de dos o más citotóxicos, tratando de lograr potenciar la erradicación e intensidad. En este régimen denominado poli-quimioterapia, tenemos en cuenta los principios de la cinética de crecimiento tumoral, siendo rigurosamente racional en relación al empleo de cada fármaco y su utilización disminuye los riesgos de toxicidad.

2. *Quimioterapia citorreductora*

Con los métodos de tratamiento de ataque, en una población tumoral dada, intentamos reducir la proporción de células de 10^{12} a 10^9 para un volumen tumoral equivalente a un gramo de peso.

Se trata de destruir el 99,9 % de las células. Esto ocurre en virtud de un principio citodinámico, el cual establece que la acción oncolítica es constante, de forma logarítmica o independiente del volumen global. La expresión clínica de esta reducción es la remisión de la enfermedad. Sin embargo, estamos en presencia de una enfermedad inaparente (micrometástasis) con una población tumoral potencialmente activa o proliferante, causante de las recidivas tumorales que frecuentemente observamos después de un tratamiento primario.

Es en este momento, cuando hemos logrado disminuir el caudal de células a 10^9 , que empleamos la quimioterapia citorreductora; proceder terapéutico que intenta reducir el número de células de 10^9 a 10^5 .¹² Dentro de esta categoría se incluye la "terapéutica de mantenimiento", que se utiliza una vez lograda la remisión de la enfermedad.

No es posible disminuir el número de células por debajo de 10^7 con la quimioterapia, pero sí nos permite de forma secuencial la utilización de la inmunoterapia que pondría fin al proceso maligno (enfermedad residual),¹³ o las propias capacidades defensivas del organismo del huésped (citólisis inmunológica).

Nos referiremos a continuación a dos conceptos de amplia aplicación en la "terapéutica de ataque", mediante el empleo de la poliquimioterapia. Estos son:

1. *Sincronización celular*

El ritmo de división celular del tumor es asincrónico, de tal manera que las células no inician el ciclo celular al mismo ritmo; así, pues, en una población tumoral, las células pueden encontrarse en distintas fases del ciclo celular. Es usual que en los esquemas de tratamiento se administre inicialmente un fármaco sincronizador capaz de actuar en una fase determinada del ciclo celular, permitiendo aumentar la proporción de células (fenómeno de reclutamiento); posterior a esto se administra un segundo fármaco (ejecutor), fase-dependiente o ciclodependiente, capaz de producir una mayor destrucción de las células que han sido sincronizadas.^{14,15}

2. *Potenciación celular*

La acción potenciadora de algunos fármacos con relación a otros e independiente de los criterios de sincronización, ha sido señalada y aplicada en distintas pautas de tratamiento.^{14,15}

Con la intención de facilitar la comprensión de estos conceptos, hemos explicado un proceder general secuencial que debe seguirse en todo tratamiento donde utilicemos los numerosos medicamentos antiblastomatosos con que contamos.

CONCLUSIONES

En la actualidad, la efectividad de la terapéutica citotóxica antitumoral aún no ha alcanzado el nivel necesario. En los últimos 20 años se han probado más de 30 000 productos antitumorales; trabajan en quimioterapia experimental unos 5 000 investigadores y se emplean más de 3 000 000 de ratones en las investigaciones.¹⁶

En el estado actual, el empleo de la cirugía, radioterapia o las combinaciones de ambas modalidades, permite establecer criterios de curabilidad en un 33% de los pacientes con cáncer, lo cual resulta más efectivo que la quimioterapia por sí sola. Sin embargo, el empleo de drogas antiblastomatosas en combinación con la cirugía y las radiaciones ionizantes permiten prolongar el intervalo libre de enfermedad, aumentando la supervivencia.

La quimioterapia no puede ser totalmente eficaz en la mayor parte de las enfermedades neoplásicas si tenemos en cuenta la cinética de las poblaciones tumorales y el mecanismo de acción de los medicamentos antitumorales en relación al ciclo de vida celular. A esto se agregan las dificultades en conseguir una buena sincronización o un adecuado reclutamiento. Es señalada, además, la posibilidad de que poblaciones celulares proliferantes sufran adaptación y mutaciones, y se originen nuevas células resistentes a los medicamentos antiblastomatosos.

La investigación posibilitará que se obtengan métodos de tratamiento para lograr "reclutamiento" que incluyan a todas las células dentro de la fracción de crecimiento, o la creación de nuevos medicamentos que ataquen aspectos metabólicos específicos de la célula, independiente de su condición de cicloespecíficos o cicloinespecíficos.

SUMMARY

González González, E. A. *Basic principles of cytotoxic therapy in cancer.*

In this paper, an analysis of basic concepts of kinetics of tumoral populations and tumoral biology applied to antitumor chemotherapy is presented. In addition, basic principles of cytotoxic therapy in cancer are related.

RÉSUMÉ

González González, E. A. *Principes de base de la thérapeutique cytotoxique dans le cancer.*

Dans ce travail les auteurs présentent une analyse des concepts fondamentaux de la cinétique des populations tumorales et de la biologie tumorale appliquée à la chimio- thérapie antitumorale. Ils signalent en plus les principes de base de la thérapeutique cytotoxique dans le cancer.

BIBLIOGRAFIA

1. *Alfonso Hernández, L.: La quimioterapia en las enfermedades malignas. Editorial Científico Técnica, La Habana, 1976.*
2. *Buchner, Th. et al.: Pulsocytometry. Lancet I: 435, 1975.*
3. *Brule, G. et al.: Drug therapy of cancer. World Health Organization, Geneva, 1973.*
4. *Howard, A.; S. R. Pele: Heredity. Suppl. Vol. 3, p. 261, 1953. (Citado por Alfonso Hernández, L.: La quimioterapia de las enfermedades malignas.)*
5. *Sans-Sabrafen, J.; J. Rosell Costa: Manual de quimioterapia antineoplásica. Barcelona, Edit. Toray, 1976.*
6. *Stein, G.; fi Baserga: Nuclear proteins and the cell cycle. Cáncer Res 15: 287, 1972.*
7. *Mendelson, M. L.: The growth fraction, a new concept applied to tumors. Science 132: 1496, 1960.*
8. *Skiffer, H. E.: Biochemical, biological, pharmacology, toxicology kinetic and clinical (sub-human and human) relationship. Cáncer 21: 600, 1968.*
9. *Sugarbaker, E. V. et al.: Studies of dormant tumor cells. Cáncer 28: 545, 1971.*
10. *Mathé, G.: Le facteur temps en chimiotherapie cancerostatique. Bull Cáncer 60: 179, 1973.*
11. *Tebloev, J. K. et al.: Acerca del efecto de los citostáticos sobre las células tumorales. Sov Med 12: 53-55, 1980. (Traducción.)*
12. *Sans-Sabrafen, J.: Estrategia actual en quimioterapia antineoplásica. Medicina Clínica 57: 973, 1971.*
13. *Wilcox, W. S.: The last surviving cancer cells: the chances of killing it. Cáncer Chemother Rep 50: 541, 1966.*
14. *Pouillart, P. et al.: Essai de recrutement cellulaire par synchronisation partielle pour l'établissement d'une combinaison chimiothérapique. Bull Cáncer 60: 181, 1973.*
15. *Pouillart, P. et al.: Essai clinique de combinaisons chimiothérapique basée sur la notion de tentative de synchronisation cellulaire. Nouv Presse Med I: 1757, 1972.*
16. *Valladares, Y.: La investigación científica en Oncología. Rev Esp Oncología 25- 715- 773, 1978.*

Recibido: 30 de mayo de 1983.

Aprobado: 10 de junio de 1983.

Dr. Eloy A. González González Hospital
Territorial de Cárdenas Carretera de
Varadero, Km 2 Cárdenas, Prov. de
Matanzas.