

FUNDAMENTOS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA

Dr. PIERRE GIBERT

La frecuencia de las recidivas locales y de las metástasis regionales o a distancia, limita en el tiempo y en la misma esencia de su significado, al concepto de curabilidad del cáncer y de curación del enfermo canceroso.

El cirujano sabe como evitar o por lo menos disminuir la siembra local de células cancerosas durante la intervención quirúrgica. El radioterapeuta maneja una técnica que le permite esterilizar "in situ" un foco canceroso. Sin embargo, los enfermos recidivan. La metástasis es el único carácter irrefutable de la malignidad. Se puede definir como "toda célula o grupo de células situado en un punto cualquiera del organismo, fuera del tumor inicial y cualquiera sea el tamaño de este grupo, que sea perceptible clínicamente o no". Es esta recidiva local o esta metástasis que la quimioterapia antineoplásica trata de combatir.

Antes de considerar el utilizarla, debemos recordar que nunca estamos frente a "un cáncer", sino a un enfermo canceroso. Este enfermo tiene tejidos indispensables para su lucha contra la enfermedad y para su metabolismo normal. El cáncer, según estudios aún en pleno desarrollo, produce una reacción calificada de inmunológica que el terapeuta debe en lo posible no perturbar, como no debe interferir con las defensas y reservas del enfermo.

La quimioterapia antineoplásica basa su aplicación fundamentalmente en un cuidadoso estudio de la evolución natural de las enfermedades neoplásicas.

Tomando a la metástasis como un hecho fundamental en el concepto del cáncer, tenemos en el cuadro 1 las cifras de S. Galuzzi relativas a la frecuencia de metástasis en todo tipo de tumor encontrado en la autopsia. Vemos que varía según el tipo histológico, también lo hace según la edad (los malpighianos dan más metástasis a medida que aumenta la edad) o el sexo (por las distintas localizaciones de las metástasis dominantes en ciertos tumores).

Cuadro 1

METASTASIS

- 1) **Previas al acto quirúrgico:**
 - 80% tumores indiferenciados.
 - 70% adenocarcinomas.
 - 40% malpighianos.(Galuzzi, 1966.)

- 2) **Células circulantes (sobrevida 6 años):**
 - 32%.
 - + 8%.(H. Roberts, S. K. Memorial, 1964.)

- 3) **Sensibilidad aumenta inversamente al volumen:**
 - Tiempo de duplicación, sensibilidad secundaria.)

Sin hacer un estudio de las condiciones de desarrollo de las metástasis, y los factores (circulatorios, hormonales y enzimáticos) que determinan su crecimiento, podemos decir que son proporcionales a las vías de diseminación que tampoco vamos a analizar. Aquí tenemos (cuadro 1) un estudio de la relación de la supervivencia de los cánceres en general, en relación con la presencia o no de células cancerosas en la sangre, en el momento de la intervención quirúrgica y antes de toda manipulación importante. Estudio hecho en el Sloan Kettering-Memorial Hospital de Nueva York en el año 1964 por Stuart Roberts. Insistiremos solamente sobre un punto: la irrigación del tumor metastático o recidivado. Punto importante cualquiera sea el tipo de ataque que se utilizará.

Una vez constituida la metástasis o la recidiva, es fundamental el volumen que ha alcanzado. Probablemente la mayoría de las metástasis no desarrollan un tumor. El huésped las destruye por sus mecanismos de defensa. La quimioterapia pretende solamente ayudar a estos mecanismos. Cabe decir que cuanto más precoz y discreta es la intervención de los agentes utilizados, mayores son las posibilidades de curación o por lo menos de éxito. El ritmo de crecimiento de los tumores es variable. El tiempo de duplicación, es decir el tiempo que tardan las células de pasar del número X al 2X, depende generalmente del grado de diferenciación celular. Karnofski dice que ningún tumor tiene un tiempo de duplicación inferior a algunos tejidos normales, como la médula ósea o el epitelio del aparato digestivo. De manera que los agentes antineoplásicos deben ser ad-

ministrados en dosis suficientemente bajas y durante el tiempo necesario para no alcanzar a dañar de manera importante y menos aun irreversible a los tejidos normales. Estudios experimentales han demostrado que las metástasis cancerosas son tanto más sensibles a las drogas antineoplásicas cuanto más pequeño es su volumen. La administración debe durar teóricamente, cuando se emplean sustancias antimetabólicas, el tiempo de duplicación de la célula atacada. No así cuando se emplean drogas alquilantes de acción sobre los ácidos nucleicos ya constituidos. Otro punto a considerar para calcular el tiempo de administración, es el desarrollo de resistencia secundaria por la célula, y que veremos más adelante.

Otro factor muy importante es la repercusión de la enfermedad sobre el enfermo. Tenemos aquí (cuadro 2) la clasificación del Dr. Golbey de los enfermos según su sintomatología, su actividad y la progresividad de la enfermedad. Recordamos que es fundamental balancear el beneficio que se puede dar al enfermo y el tipo de tratamiento que se le ofrece. Lo óptimo es tratar el enfermo en el estadio 2, ya que en el 3 sus defensas ya han sido vencidas y sus reservas no le permitirán soportar la agresión de las drogas.

Cuadro 2

Estadios	Enfermedad	Sintomatología	Actividad del paciente
I	—	—	+
II	—	+	+
III	Progresiva	+	—

Siempre estudiando la evolución natural de la enfermedad, tenemos en el cuadro 3, cómo Golbey clasifica a los tumores cuando se presentan a la quimioterapia. Por supuesto que cuando el tumor es localizado, la quimioterapia no es mas, en general, que un coadyuvante de la terapéutica clásica, salvo en los casos especiales de los tumores que responden un agente especial (retinoblastoma, coriocarcinoma, melanoma, tumor de Wilm en el niño). Las diferencias en el tipo evolutivo obligan también a una diferencia en la apreciación del tratamiento, tanto en el pronóstico como en los parámetros de evaluación de los

resultados que deben ser perfectamente establecidos de antemano, y que como dirá con toda seguridad el Prof. Kasdorf en las conclusiones, deben seguir un riguroso criterio prefijado.

Cuadro 3

**TIPO EVOLUTIVO
(Golbey)**

Tumor localizado.	
Tumor + Metástasis específica	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Única.} \\ \text{Múltiple.} \end{array} \right.$
Generalización	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Local.} \\ \text{A distancia.} \end{array} \right.$

Pasando al tumor propiamente dicho, tenemos en el cuadro 4 una clasificación de su comportamiento en su propagación. El Dr. Campos Junqueira los clasifica de una manera que será luego superponible al tipo de terapéutica que se podrá utilizar. Sin duda los tumores de potencial evolutivo locorregional son tratables en principio por una terapéutica locorregional que siempre habrá tiempo de utilizar. Los de propagación a distancia, presentarán siempre la necesidad de una terapéutica aditiva sistémica cuando sea posible o necesaria. Los otros serán, como siempre, sujetos de discusión y el criterio variará según la preferencia del terapeuta.

Cuadro 4

**CLASIFICACION DE TUMORES
SEGUN COMPORTEAMIENTO
(Campos Junqueira)**

- I) **Tumor de propagación locorregional.**
(Boca, laringe, esófago, retinoblastoma, pene, vejiga, vulva.)
- II) **Tumor de propagación a distancia.**
(Pulmón, tiroides, mama, corioepitelioma, próstata, tumores óseos, tumor de Wilm.)
- III) **Grupo intermedio.**
(Ovario, estómago, colon, recto, melanoma.)

Mirando al tumor o a la célula cancerosa propiamente dicha, en su relación con los agentes empleados, tenemos, en el cuadro 5, el estudio de su sensibilidad. Sin entrar en los detalles de las razones de esta sensibilidad y resistencia, que según Karnofski es de dos tipos: sobrevivencia de las células inicialmente insensibles, o aparición de una mutación celular que la hace insensible, podemos decir en primer término y con gran énfasis, que la célula cancerosa no es la única que sufre los efectos de las drogas anticancerosas. No hay una diferencia apreciable en la bioquímica de ésta, sus ácidos nucleicos no son cualitativamente ni cuantitativamente diferentes de los normales. Todas las células sufren estos efectos, tanto más cuanto más activa es su actividad mitótica (índice mitótico). De ahí la aparición de fenómenos llamados tóxicos a la altura de los tejidos de más alta reproducción: médula ósea, digestivos y genitales. Esta especificidad tampoco existe de manera absoluta en cuanto al agente en relación a un tumor o sus efectos tóxicos. Aunque hay algunos que se personifican, como el metrotre-xate o la actinomicina D con los coriocarcinomas, el TEM con los retinoblastomas. Los efectos tóxicos de la ciclofosfamida son también más fuertes sobre el bulbo piloso, y menos sobre las plaquetas que las otras drogas.

Cuadro 5

SENSIBILIDAD

- I) No específica para células cancerosas.
- II) Clasificación:
 - Quimiosensibilidad { Específica.
 - { No específica.
 - Quimiorresistencia (no cruzada en general) { Primaria.
 - { Secundaria.
- III) Variable en el mismo tumor.

La quimiosensibilidad es específica para algunas drogas (coriocarcinoma, Wilm, retinoblastoma) algo menos en otros tipos de tumores (fluoracilo en digestivos, HN₂ en pulmón) aunque en general es no-específica. La resistencia será primaria (tumores óseos, fibrosarcomas) o secundaria, en cuyo caso es generalmente no cruzada, es decir, que una vez obtenida en alguna droga, no lo es en otras aunque sea del mismo grupo. Incluso se ha visto que no es definitiva en las leucemias y linfomas.

Finalmente, es variable en el mismo tipo histológico de tumor. Esto es imprevisible. Es decir, que al iniciar un tratamiento no se sabe con certeza si va a responder al tratamiento y hasta ahora no hay estudio de sensibilidad previa comparable con los antibióticos de la terapéutica antimicrobiana.

Algunas variaciones son previsibles (cuadro 6), como por ejemplo el tumor renal tipo Wilm es sensible a la actinomicina en el niño y lo es mucho menos en el adulto. El corioepitelioma es sumamente sensible al metotrexate y a la actinomicina D en la mujer, no así en el hombre, interviniendo aquí la reacción inmunológica del organismo huésped. El estadio fisiológico hace unos tumores de mama más o menos sensibles a las hormonas.

Cuadro 6

VARIACIONES EN EL MISMO TUMOR

I) **Imprevisibles.**

II) **Previsibles.**

1º) **Edad.**

Ejemplo: Tumor de Wilm y rhabdomyosarcoma embrionario en el niño.

2º) **Sexo.**

Corioepitelioma { Mujer.
 } Hombre.

3º) **Estadio fisiológico.**

Pasemos ahora (cuadro 7) a las indicaciones de la quimioterapia en un enfermo hipotético. Antes de indicarla, el caso debe llenar una serie de condiciones que se pueden resumir en seis puntos. Primero, que la lesión sea inoperable, es decir, que el tratamiento por drogas anticancerosas debe pasar siempre después del tratamiento quirúrgico primario. Salvo en algunos casos muy especiales, como los coriocarcinomas de la mujer, donde se plantea actualmente de manera experimental la posibilidad de evitar la histerectomía, dado el excelente resultado obtenido por las drogas. Segundo, que la recidiva maligna debe ser sensible a los agentes. Es inútil dar entrada a este tipo de tratamiento por el simple hecho de “querer hacer algo” o para satisfacer la ansiedad de los familiares dando cualquier tipo de agente. Siempre, o casi siempre, hay alguno que tiene un poco más de efecto que otro sobre determinado tumor. Tercero, que

haya evidencia de metástasis o de extensión local. Este punto toca la controversia de la quimioterapia preventiva, que no vamos a tratar en esta breve exposición. Cuarto, que esta metástasis tenga una actividad tumoral mantenida, es decir, que siempre es indispensable hacer previamente una biopsia, o una punción biopsica. Quinto, que la terapéutica convencional conocida, es decir, generalmente la radioterapia, haya sido ensayada y haya fracasado, salvo por supuesto en algunos casos excepcionales como el coriocarcinoma de la mujer. Y sexto, que la institución donde se pretende realizar el tratamiento esté bien dotada desde el punto de vista de laboratorio para un cuidadoso estudio y seguimiento del enfermo. Agregó aquí otra vez la necesidad de tipificar los criterios con los que se va a juzgar los resultados de las observaciones.

Cuadro 7

CONDICIONES DE LAS INDICACIONES

- 1º) Tumor primario inoperable.
- 2º) Recurrencia maligna sensible al agente.
- 3º) Metástasis (extensión local o a distancia).
- 4º) Evidencia de actividad mantenida en el tumor primitivo.
- 5º) Falla de la terapéutica convencional.
- 6º) Facilidades para el estudio cuidadoso y la observación del caso.

Las indicaciones están resumidas en el cuadro 8, donde faltaría el punto controvertido de la terapéutica preventiva. Vemos que hay algunas drogas que son específicas, como el metrotrexate y la actinomicina D en el coriocarcinoma de la mujer, o la actinomicina D en los tumores de Wilm en el niño. La mayoría de las veces la quimioterapia no es más que un coadyuvante de otras terapéuticas, por ejemplo, tenemos el ensayo que se hizo con thio-Tepa en los cánceres de seno, donde los casos tratados tuvieron una frecuencia de recidiva casi diez veces menor que los casos no tratados. Además, muchas de estas drogas sensibilizan los tumores a la radioterapia (caso fluoracilo en los tumores de cabeza y cuello).

Cuadro 8

INDICACIONES

I) Curativa.

- 1) Droga específica:
Coriocarcinoma.
Tumor de Wilm.
- 2) Coadyuvante:
Radioterapia.
Cirugía.

II) Paliativa:
Dar dosis completas.

III) Experimental.

Cuadro 9

METODOS DE ADMINISTRACION

- 1º) **Sistémica** {
Vía oral.
Intravenosa.
- 2º) **Local** {
Intratumoral.
Aplicación local.
En derrames.
- 3º) **Regional** {
Infusión.
Perfusión.
- 4º) **Combinada** {
Asociación de sust.
(triple asociac.).
A la radioterapia.
A la cirugía {
Preoperatoria.
Local.
- 5º) **Vía endolinfática.**

La indicación, desgraciadamente, no es a menudo más que paliativa, es decir, que no se va a pretender nunca dar al enfermo un tratamiento tendiente a curarlo. Sin embargo, como insiste el Dr. Karnofski, siempre hay que emplear dosis totales y no dar dosis inferiores a las de acción conocida sobre las células tumorales.

Dejo como una simple cita la quimioterapia experimental que, si bien tiene un sitio de preponderancia actualmente en el estudio de nuevas drogas o nuevas vías de administración, no cabe en el contexto de esta presentación.

En el cuadro 9 vemos las distintas vías de administración utilizadas en cirugía. Sus valores respectivos serán tratados por los sucesivos oradores, no haré más que mostrar este cuadro de conjunto. Lo mismo que el cuadro siguiente, que les muestra la lista de las drogas comúnmente utilizadas, de las cuales algunas han pasado ya al arsenal de la terapéutica común. El Prof. Kempis Vidal les ha dado un resumen de la farmacodinamia de estas distintas drogas.

Cuadro 10

DROGAS UTILIZADAS

Alquilantes:

Mostaza nitrogenada (Dielorén).

Derivados:

Tem.

thio-Tepa.

Endoxán.

Trenimón.

Melfalán, Sarcolisina, Alkerán.

Clorambucil, Leukerán.

Degranol.

Antimetabolitos:

Fluoracilo.

Metrofretate.

Antibióticos:

Actinomicina D (Oncogen, Daetinomicina).

Alcaloides antimitóticos:

Vineristina (Oncoven).

Vinblastina (Velban).

BIBLIOGRAFIA

1. Institut Gustave Roussy. "Carcinologie". Ed. Med. Flammarion, 1965, p. 133.
2. GOLBEY, Robert et al.—Clinical Observation on Patterns of Cancer. "Acta UICC", Vol. XVI, N° 6; 1960
3. GALUZZI, S.—A Statistical Study of 741 Necropsies with special references to Distribution of Blood Born Metastases. "Brit. J. of Cancer", 9: 511-527; 1955.
4. KRAKOFF, Irwin and KARNOFSKY, David A.—"Growth-inhibiting Drugs: Their Anti-Cancer, Anti-Immune and Teratogenic Effects, from Drilllos Pharmacology in Medicine". J. R. Di Palma, 1965, 1231-1262.