

V CRECIMIENTO TUMORAL Y QUIMIOTERAPIA

DR. FRANK E. STOCKDALE, PH.D.

La era moderna de la quimioterapia para el cáncer empezó a principios de los años 40 con la introducción de la mostaza nitrogenada (hidroclomro de mecloretamina). Aunque actualmente ésta se usa poco, muchos medicamentos con origen, estructura y acción diferentes se emplean comúnmente para tratar una amplia variedad de cánceres en el humano. Estos agentes comparten una característica: por lo general son más eficaces para matar o dañar células malignas que células normales. Sin embargo, el hecho de que dañen células normales señala su gran potencial para causar toxicidad. La comprensión del uso de la quimioterapia requiere del entendimiento tanto del mecanismo de acción del medicamento como de la fisiopatología del cáncer, que tiene su origen en un trastorno del crecimiento celular y tisular. La estrategia de la quimioterapia se basa en los conocimientos existentes sobre crecimiento del tejido tumoral.

Crecimiento celular y tisular

El término cáncer describe un grupo de enfermedades caracterizadas por acúmulo inadecuado de tejido. Esta alteración es más evidente clínicamente cuando la masa de tejido tumoral compromete la función de órganos vitales. Al contrario de lo que suele pensarse, las neoplasias malignas en los humanos no suelen ser enfermedades de proliferación celular rápida; de hecho, las células de la mayor parte de las neoplasias comunes proliferan en forma más lenta que muchas células normales.¹⁻³ Es el acúmulo relativamente lento del tejido tumoral en los órganos vitales lo que provoca la muerte en muchos de los pacientes con cáncer.

Los conceptos que describen el crecimiento de los tejidos normales son aplicables a los tejidos malignos porque los tejidos y células normales y malignos comparten características similares de crecimiento.⁴ Se deben distinguir los conceptos que describen el crecimiento de células individuales de los que describen el crecimiento de poblaciones de células o de tejidos [ver tabla 1].

Tabla 1 Conceptos de crecimiento	
Crecimiento celular	Crecimiento tisular
Tiempo del ciclo celular (tiempo de generación)	Tiempo de duplicación
Fases de ciclo celular	Índice de marcado
Mitosis	Índice mitótico
Fase G ₁	Fracción de crecimiento
Fase S	Fracción de muerte celular
Fase G ₂	
Fase G ₀	

CONCEPTOS DE CRECIMIENTO CELULAR

El tiempo del ciclo celular, o tiempo de generación de una célula normal o maligna, es el lapso requerido para que una sola célula atraviese por un ciclo celular completo.⁵ El ciclo celular se divide de manera arbitraria en cuatro o cinco fases. G₁, o intervalo 1, es la fase durante la que se sintetizan ARN y proteínas para una variedad de funciones celulares diferenciadoras. Aunque de duración variable, la fase G₁ es la porción más larga del ciclo celular. Durante la fase S, o de síntesis de ADN, se replica todo el genoma. La fase G₂, o intervalo 2, ocurre entre el término de la síntesis de ADN y el inicio de los cambios nucleares que ocurren en preparación a la condensación de los cromosomas. Durante la fase M, o mitosis, ocurren los movimientos de los cromosomas y la división celular (citocinesis), que causan la distribución de los cromosomas en dos células hijas. G₀ describe una fase prolongada de reposo durante la cual las células no responden a estímulos que normalmente iniciarían la síntesis de ADN. El tiempo del ciclo celular de la mayor parte de las células normales es de cerca de 24 a 48 horas, mientras que el de las células malignas de los tumores humanos comunes puede ser hasta de 120 horas. Sin embargo, el tiempo de generación, tanto de las células normales como de las malignas, no es fijo, y puede ser fácilmente modulado por una variedad de factores en el ambiente de la célula.

CONCEPTOS DE CRECIMIENTO TISULAR

Los cinco conceptos de crecimiento tisular no deben ser confundidos con los conceptos de crecimiento celular [ver tabla 1]. El cáncer es una enfermedad caracterizada por un trastorno en la regulación del crecimiento tisular, al igual que por un trastorno en la regulación del crecimiento celular. Los conceptos tisulares son los más importantes para el entendimiento clínico del cáncer y de su quimioterapia.

El tiempo de duplicación se refiere a la duración requerida para que un tejido o tumor duplique su tamaño o número de células. Aunque pudiera esperarse que los tiempos del ciclo celular y de duplicación tisular fueran iguales, el tiempo de duplicación de un tumor clínicamente aparente es por lo común mucho más prolongado que el del ciclo celular de las células que conforman al tumor. Cuatro parámetros del crecimiento tisular (el índice de marcado, el índice mitótico, la fracción de crecimiento y la fracción de muerte celular) pueden ser responsables de esta discrepancia.

El índice de marcado es el porcentaje de células que producen ADN en un tejido que se encuentra en la fase S del ciclo celular). En la mayor parte de los tumores humanos este porcentaje es relativamente bajo (cinco a 20 porciento).⁶ De manera similar, el índice mitótico es el porcentaje de células en un tejido o tumor que están en mitosis en cualquier momento.

La fracción de crecimiento es el porcentaje de la población celular total que participa en el crecimiento del tejido o tumor, y representa la fracción de células que está en el ciclo.⁷ La fracción de crecimiento es la mejor medida de la velocidad de crecimiento tisular. Este concepto ha influido profundamente en la práctica de la quimioterapia. La fracción de crecimiento clínicamente aparente de los cánceres humanos es por lo general pequeña (menos de la mitad de las células están en ciclo), de manera que gran parte de las células cancerosas en la mayoría de los pacientes están en la fase G₀. Así, la fracción de crecimiento de muchos tejidos normales en un paciente con cáncer frecuentemente excede la del tejido tumoral. Los tejidos normales con fracciones de crecimiento mayores son los más afectados por los agentes quimioterápicos, que son tóxicos para las células en proliferación. Dichos tejidos normales (y sus respuestas a la toxicidad) incluyen la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia, anemia), los precursores de los gametos (esterilidad), los folículos pilosos (alopecia), y el epitelio que cubre el tracto digestivo (ulceraciones orales, diarrea).

La fracción de muerte celular es el porcentaje de células hijas recién producidas que mueren. Este número es alto en el tejido tumoral de muchos de los pacientes con cáncer, lo que indica que la mayor parte de la progenie de las células tumorales muere en lugar de acumularse. Así, el grado de desequilibrio entre la producción de células tumorales nuevas (medido por el índice de marcado, el índice mitótico y la fracción de crecimiento) y la muerte celular, determina la velocidad con la que crece una masa tumoral. Cuando ésta relación se altera de manera que favorece la producción de células tumorales, el tejido tumoral se acumula en el sitio primario de un tumor o en los sitios de metástasis.

CURVA DE GOMPERTZ

A diferencia de un tumor, el hígado, el corazón o los pulmones no tienen tiempo de duplicación en un adulto sano. Estos órganos se encuentran en un estado estable, las velocidades de producción y muerte celular son iguales, de modo que con el paso del tiempo no existe aumento en su tamaño o en el número de células. Sin embargo, las características de crecimiento de los tumores pueden compararse con las de los fetos humanos y de los niños, en quienes la producción de células nuevas excede a la muerte celular. En cada caso existe un tiempo de duplicación, y se puede definir un patrón de crecimiento específico para todo un tejido, órgano u organismo. La pendiente de las curvas de crecimiento para un feto humano normal y para las células de la leucemia humana son semejantes [ver figura 1]. El matemático Gompertz desarrolló una ecuación que describe este fenómeno de manera muy aproximada. Desde entonces esta curva se conoce como curva de Gompertz.¹

Figura 1
Crecimiento fetal contra tumoral

La curva de Gompertz indica que durante el desarrollo de un feto humano normal o de un tumor, la velocidad de crecimiento es muy rápida al inicio y luego disminuye progresivamente al aumentar el tamaño. Esta observación tiene gran importancia en las limitaciones de la quimioterapia actual contra el cáncer. Los mecanismos que contribuyen a la norma de la curva de Gompertz siguen sin comprenderse en su totalidad, pero al menos dos factores importantes participan en la disminución de la velocidad de crecimiento al aumentar el tamaño de los tumores: la disminución en la fracción de crecimiento y el aumento en la muerte celular espontánea. Al acumularse las células en un tejido normal, en un tumor primario o en una metástasis, se produce disminución de la frecuencia con la que se inician nuevos ciclos de síntesis de ADN, y por lo tanto, con la que se producen nuevas células. Cuando un tumor o un feto es muy pequeño, se encuentran en la parte baja de la curva de Gompertz y tienen una gran fracción de crecimiento. Cuando un tejido es grande, se sitúa más arriba en la curva de Gompertz y tiene una fracción de crecimiento pequeña. Cuando un tejido es muy pequeño es probable que casi cada célula esté en ciclo y, por tanto, participando

en el crecimiento. Aunque la ecuación de Gompertz describe el crecimiento de los tejidos y organismos en general, no todo el crecimiento tumoral o normal ocurre por un proceso continuo.⁸ Por ejemplo, los estudios sobre el crecimiento temprano en niños han demostrado que cuando se mide con frecuencia el crecimiento, este se presenta como un fenómeno intermitente, en el que periodos de crecimiento rápido se intercalan con periodos de poco o ningún crecimiento. En forma semejante, las medidas de los tumores humanos han demostrado que periodos de crecimiento acelerado pueden ser seguidos de periodos de crecimiento más lento o nulo. Los cálculos empleando el concepto de Gompertz sugieren que el acumulo de células cancerosas en la mayoría de los tumores humanos comienza alrededor de dos años antes de su detección. En la actualidad puede demostrarse la equivocación de los investigadores de hace dos décadas que calcularon en forma errónea, basándose en la lenta velocidad de crecimiento de tumores lo suficientemente grandes para ser observados por radiografías, que éstos se habían originado aproximadamente 10 a 20 años antes de su detección. Este error se ejemplifica mejor en el cáncer de los lactantes. Sin aplicar el concepto de crecimiento de Gompertz, podría pensarse que ciertas neoplasias de la infancia se originaron antes de la concepción.

Factores que afectan la curva de Gompertz

La disminución progresiva de la entrada de células a la síntesis de ADN (fase S), descrita por la curva de Gompertz, no es causada por un cambio estable en las células tumorales individuales. Más bien, refleja el hecho de que las células son parte de una población celular y de que las señales responsables de iniciar el crecimiento (v.gr., hormonas, factores de crecimiento y nutrientes) cambian al acumularse las células. Si se quitan unas cuantas células de un tumor lo suficientemente grande para estar en la parte superior de la curva de Gompertz y luego se implantan en otro sitio, estas células vuelven a entrar al ciclo celular, su fracción de crecimiento aumenta, y forman un nuevo tumor a una velocidad que se describe en forma exacta en la curva de Gompertz. La capacidad de una célula cancerosa para volver a entrar en el ciclo celular al reducirse la población de células tumorales es aprovechada por el tratamiento de modalidad combinada contra el cáncer.

Es probable que la muerte celular espontánea y la necrosis tisular sean las principales causas naturales de retraso en el crecimiento tumoral en el cáncer clínicamente aparente.⁹ Los informes de patología a menudo afirman que las piezas contienen grandes áreas de necrosis, y es posible que por este mecanismo se pierdan rápidamente gramos de tejido (> 109 células). Se calcula que del 70 al 90 por ciento de las células tumorales recientemente producidas en los humanos mueren espontáneamente. Si este no fuera el caso, es probable que muchos pacientes murieran antes de entrar al sistema de salud, porque los tumores duplicarían su tamaño en cuestión de días.

Se entienden poco los mecanismos responsables de la muerte celular, pero quizá se relacionen con cambios en la estructura del genoma de la célula cancerosa, la apoptosis, con lo que se puede llamar en forma amplia nutrición celular, con varios mecanismos inmunológicos y con otros factores. Por ejemplo pueden surgir defectos en la estructura de los cromosomas durante su replicación y segregación. También se pueden segregar números anormales de cromosomas durante la mitosis, de manera que muchas células hijas carecen sin duda de los genes o de los mecanismos reguladores que se requieren para la supervivencia. Diversos mecanismos pueden causar apoptosis, o muerte celular iniciada en forma activa (ver adelante). Además, los tumores tienen vasculatura anormal, son comunes la ruptura de vasos, la coagulación y la hemorragia. La mala oxigenación y la carencia de nutrientes pueden matar muchas células. El papel del sistema inmunológico humano en la muerte de las células tumorales no se comprende aún, pero es probable que ciertas clases de linfocitos contribuyan también a este proceso.¹⁰ Además, genes específicos regulan la duración de la vida de muchos tipos celulares. Uno de estos genes, el *bcl-2*, ha mutado en algunas neoplasias humanas, en especial en los linfomas, causando pérdida del control de la supervivencia celular, con supervivencia prolongada de las células que han sufrido cambios neoplásicos.¹¹

APOPTOSIS

La apoptosis es un proceso fisiológico normal que regula en forma específica la supervivencia celular.^{12,13} Es indispensable para la morfogénesis durante el proceso de desarrollo embrionario, para la selección clonal en el sistema inmunológico y quizá en la citotoxicidad mediada por células, y para la muerte de algunas células inducida por quimioterapia y radiación.^{14,15} Algunos cambios en la morfología nuclear y en la degradación del ADN en fragmentos son característicos de las células que sufren apoptosis. La apoptosis es un proceso activo que requiere síntesis de proteínas que puede ser desencadenada por cambios en el ambiente celular. Los aumentos o reducciones en los niveles de hormonas o de citocinas pueden iniciar la apoptosis. Por ejemplo, la eliminación de andrógenos puede iniciar la apoptosis en células epiteliales de la próstata. El gen supresor de tumores *p53*, cuya expresión es inducida cuando se daña el genoma de una célula y el oncogene *bcl-2* tienen un papel crucial en la regulación de la apoptosis. Aunado a otros genes, el gen *p53* vigila el estado del ADN de la célula. Si no se repara el daño al ADN, el producto del gen *p53* inicia un proceso que termina en la apoptosis.¹⁶ El oncogen *bcl-2* produce una sustancia que prohíbe la muerte celular o apoptosis. Cuando el gen *bcl-2* está activo se altera la apoptosis. Algunos agentes como las citocinas, los factores de crecimiento parácrino, los agonistas de los canales del calcio y los agentes anti hormonas esteroideas favorecen la apoptosis, mientras que otros agentes, como los productos del gen *bcl-2*, otros oncogenes, las hormonas endócrinas y quizá el virus Epstein-Barr, la retrasan.^{17,18} La falla de la muerte celular programada o la inhibición de los pasos intermedios que activan los mecanismos que causan la muerte celular pueden ser importantes en el inicio y progresión de los tumores desde el punto de vista clínico. Por lo tanto, la mejor comprensión de la apoptosis permitirá desarrollar nuevas estrategias para combatir el acúmulo de células neoplásicas.

Se ha usado un modelo conceptual del crecimiento tumoral, comúnmente llamado modelo de la fracción de crecimiento, para desarrollar la mayor parte de las estrategias de quimioterapia [ver figura 2].²⁰ En este modelo un tumor comprende cuatro compartimientos celulares: el compartimiento A contiene células en ciclo, que participan en la producción de células nuevas; el comportamiento B contiene células fuera de ciclo, que se encuentran detenidas temporalmente en la fase G_0 , pero que pueden reingresar al compartimiento de células en ciclo cuando se les aplica un estímulo apropiado; el comportamiento C contiene unas cuantas células vivas, pero detenidas, que no responden a las señales que estimulan el crecimiento ni vuelven a entrar al compartimiento de células en ciclo, y el compartimiento D representa a las células muertas, que pueden haber estado en cualquier compartimiento antes de morir. Cuando un tumor tiene una fracción de crecimiento alta, la mayor parte de sus células está en el compartimiento A; cuando un tumor tiene una fracción de crecimiento baja, la mayor parte de sus células está en los compartimientos B y C.

Figura 2
Modelo de crecimiento tumoral

Casi todos los agentes quimioterápicos actualmente en uso interfieren con la síntesis de ADN, con la provisión de precursores para la síntesis de ADN y ARN o con la mitosis. Estos medicamentos son más eficaces contra las células en ciclo. Los mecanismos de muerte celular después del tratamiento con un solo agente o con la combinación de varios son complejos, y es probable que incluyan más de un proceso. Debido a que la mayoría de los tumores detectables por clínica se encuentran en la porción alta de la curva de Gompertz y están compuestos principalmente por células del compartimiento B que no están en el ciclo, no es sorprendente que la quimioterapia no siempre sea eficaz para erradicar el cáncer.

La estrategia del tratamiento del cáncer consiste en hacer que las células tumorales cambien del compartimiento B, fuera de ciclo, al compartimiento A, en ciclo. Varios métodos que promueven este cambio forman la base del tratamiento combinado. La cirugía es el método que más se emplea para reducir el tamaño del tumor y facilitar así la reentrada de células neoplásicas dentro del ciclo celular. Después de que el tumor primario se ha extirpado por completo, pueden quedar metástasis microscópicas en sitios distantes. Debido a su tamaño pequeño, las micrometástasis están compuestas principalmente de células en ciclo. El pequeño número de células que permanecen en el sitio del tumor primario pueden también reentrar al ciclo celular (i.e., cambiarse al compartimiento A). Por lo tanto, las células neoplásicas restantes son susceptibles a la quimioterapia. Puede usarse el tratamiento con radioterapia o quimioterapia solos para reducir la masa tumoral y así reclutar células dentro del compartimiento A, en ciclo. La estrategia de la quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama se basa en estos conceptos.^{21,22}

Quimioterapia

QUIMIOTERAPIA COMBINADA

Las investigaciones de tumores en animales y los estudios clínicos en humanos han demostrado que las combinaciones de medicamentos producen tasas de respuesta objetiva superiores y supervivencia más prolongada que los agentes únicos.²³ Por lo tanto, el tratamiento combinado es la base de la mayoría de los esquemas de quimioterapia que se emplean en la actualidad. La quimioterapia combinada emplea mecanismos diferentes de acción y combina la citotoxicidad potencial de los diversos agentes. Aunque todos los medicamentos quimioterapéuticos son más eficaces sobre las células que sintetizan ADN, muchos agentes (en especial los alquilantes) pueden destruir células que no están en ciclo. Estos agentes se denominan medicamentos no dependientes de la proliferación celular. Algunos agentes, incluyendo muchos de los antimetabolitos y antibióticos, son más eficaces contra las células durante la síntesis de ADN, por lo que se denominan medicamentos dependientes de la proliferación celular. La administración repetitiva de agentes no dependientes de la proliferación celular puede disminuir la masa tumoral al destruir células tanto de los compartimientos en ciclo como de fuera del ciclo. A continuación las células supervivientes se dirigen hacia el compartimiento de células en ciclo, donde son más sensibles a los medicamentos dependientes de la proliferación celular. El uso combinado de agentes no dependientes del ciclo celular, seguido de aquellos sí dependientes de este ciclo, es eficaz para aumentar la muerte de las células tumorales [ver figuras 2 y 3]. Cada ciclo de tratamiento destruye una fracción fija de células, de manera que se requieren ciclos repetidos para lograr la curación. Por ejemplo, una combinación de medicamento que destruya el 99.9 por ciento de las células cancerosas por ciclo de tratamiento tendría que ser repetida por lo menos seis veces para eliminar una masa tumoral promedio (si no ocurriera crecimiento de células tumorales entre los ciclos).

Figura 3
Respuesta a la quimioterapia cíclica

Estos modelos son necesariamente simplistas y sin duda minimizan factores importantes que pudieran reforzar la quimioterapia contra el cáncer. Sin embargo, cuando en los modelos fueron desarrollados por Skipper y colaboradores, proporcionaron la base teórica que se utilizó para curar la leucemia en niños.²⁰

Varios principios guían la selección de medicamentos que se usan en combinación.²⁴ Los medicamentos que son eficaces en forma individual se deben combinar en dosis tan altas y administrarse con tanta frecuencia como lo permita la toxicidad. Por lo tanto, son preferibles las combinaciones en donde no se superponen los tipos de toxicidad. Los medicamentos seleccionados deben también tener mecanismos diferentes de acción. Esta medida aumenta la destrucción celular, reduce la posibilidad de que surjan poblaciones de células resistentes al medicamento e interrumpen las funciones de las células neoplásicas al atacar múltiples vías metabólicas.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA

Para que la quimioterapia sea eficaz, el paciente debe estar en buenas condiciones fisiológicas, el tumor debe tener características de crecimiento favorables y los medicamentos deben ser eficaces contra ese tumor en particular. Entre las características relacionadas con el desarrollo tumoral que limitan la eficacia de la quimioterapia se encuentran la existencia de una gran masa tumoral en el momento del diagnóstico, una fracción de crecimiento tumoral baja, resistencia de las células tumorales a los medicamentos quimioterápicos, y la existencia de santuarios dentro del organismo que limiten el acceso de las drogas a las células tumorales [ver *tabla 2*].

Tabla 2 Factores que afectan las posibilidades de curación por la quimioterapia en las neoplasias malignas en humanos

<i>Curables</i>	<i>Tipo de enfermedad maligna</i>	<i>Morfología</i>	<i>Velocidad de crecimiento</i>	<i>Fracción de crecimiento</i>	<i>Influencia del tamaño tumoral</i>	<i>Importancia de las células resistentes</i>
	• Coriocarcinoma • Tumor de Wilms • Leucemia linfocítica aguda (niños) • Linfoma de Burkitt • Enfermedad de Hodgkin • Leucemia promielocítica aguda • Leucemia de células peludas • Tumores testiculares	Indiferenciados	Relativamente rápida	Relativamente alta	Moderada	Sin importancia
<i>Subcurables</i>	• Leucemia linfocítica aguda (adultos) • Leucemia mieloide aguda • Leucemia mieloide crónica • Carcinoma de células pequeñas del pulmón • Carcinoma nasofaríngeo • Adenocarcinoma del ovario • Carcinoma de mama (adyuvante) • Carcinoma de vejiga • Carcinoma de colon (adyuvante) • Algunos linfomas no-Hodgkin • Sarcoma de Ewing • Rhabdomyosarcoma embrionario	Parcialmente diferenciados	Menos rápida	Relativamente baja	Crítica	Importante
<i>Precurables</i>	• Carcinomas pulmonares diferentes al de células pequeñas • Carcinomas del esófago, estómago, páncreas, hígado y vías biliares • Carcinomas del endometrio y cervix • Carcinoma del riñón y próstata • Carcinoma de tiroides • Gliomas • Carcinoides	Parcialmente diferenciados	Menos rápida	Baja	Crítica	Muy importante

• Leucemia linfocítica crónica • Mieloma múltiple • Sarcoma de tejidos blandos • Linfomas foliculares						
Nota: curable indica que más del 50% se curan, subcurable indica que menos del 50% se curan y precurable que los pacientes rara vez o nunca se curan con los esquemas actuales de quimioterapia.						

Una gran masa tumoral y la resistencia a varios medicamentos son los dos factores más importantes que limitan la eficacia de la quimioterapia. Las neoplasias malignas graves más comunes en humanos (cáncer de pulmón, mama, colon y próstata) rara vez se detectan antes de que el tumor primario haya crecido por lo menos hasta 1 cm y contenga aproximadamente 109 células. En el momento del diagnóstico muchos pacientes con cáncer tienen más de 10^{10} células neoplásicas (10 billones de células, o alrededor de 10 g de tumor) y con frecuencia pueden tener más de 100 billones de células. (La mayoría de los pacientes con cáncer mueren cuando sus masas celulares tumorales se acercan a las 10^{12} células, o 1 kg. de tumor). Por lo tanto, aunque existiera un medicamento que destruyera con eficacia el 99.9 por ciento de las células tumorales, quedarían de 10^6 a 10^7 (de un millón a 10 millones) de células en el paciente típico con cáncer después del tratamiento inicial.

La eficacia de la quimioterapia puede alterarse por la cinética de crecimiento tumoral, la masa de células tumorales en todo el organismo, los efectos tóxicos de la quimioterapia sobre las células y otros tejidos diferentes al tumor y el deterioro de la función renal y hepática. Cuando las neoplasias son lo suficientemente grandes para ser detectadas, se encuentran en la parte alta de la curva de Gompertz (donde la fracción de crecimiento es baja) y ya ha ocurrido la mayor parte del crecimiento. La mayoría de estas células tumorales no están proliferando, por lo que es menos probable que cualquier agente quimioterápico las destruya. En forma semejante, a mayor tamaño del tumor primario, mayor probabilidad de que un número importante de células (resistentes y sensibles a los medicamentos) hayan metastatizado antes del diagnóstico y sean resistentes a la quimioterapia. Debido a que la mayoría de los agentes quimioterapéuticos dependen de la función renal y hepática para la excreción o modificación de los medicamentos, cuando existe daño en la función renal o hepática será necesario modificar las dosis para evitar toxicidad severa.

En el momento del diagnóstico muchos tumores humanos ya contienen células cancerosas que son resistentes a la quimioterapia estándar [ver adelante, Heterogeneidad de las células tumorales, Resistencia a los medicamentos].^{25,26} Se calcula en forma conservadora que existen mutaciones espontáneas que confieren resistencia a los medicamentos en una de cada 10^6 - 10^7 células neoplásicas. Esta velocidad de mutación parece ser independiente de cualquier presión selectiva por parte del tratamiento medicamentos, aunque la radioterapia y la quimioterapia pueden originar mutaciones adicionales. Las mutaciones, la pérdida de genes supresores de tumores y la activación de oncogenes aumentan también la velocidad de mutación y contribuyen a la progresión del tumor dentro de la población de células cancerosas.²⁷⁻³⁰ De ahí que la masa de células cancerosas en el momento del diagnóstico es de gran importancia porque incluso tumores de 1 cm (109 células) podrían contener hasta 100 a 1,000 células resistentes a medicamentos antes de iniciar el tratamiento.

Algunas metástasis se originan en ciertos sitios del organismo en donde son resistentes a la quimioterapia por la poca distribución tisular de los agentes administrados en dosis estándar. Estos sitios actúan como santuarios que protegen a las células neoplásicas de los medicamentos que circulan en sangre. Por ejemplo, existe este tipo de barrera en el cerebro y los testículos, que impiden la difusión de los medicamentos de los capilares hacia el tejido. Por lo tanto, estos sitios requieren modalidades especiales de tratamiento.

Heterogeneidad de las células tumorales

Han ocurrido grandes adelantos en el conocimiento de la composición celular de las neoplasias. Antes se pensaba que los tumores malignos estaban compuestos por poblaciones celulares uniformes u homogéneas, y que la caracterización de una sola célula podía ayudar a entender el funcionamiento de toda la población celular. Ahora está claro que un tumor maligno se encuentra compuesto por células que son heterogéneas para casi todas las características estudiadas.^{31,32} Se han observado las principales divergencias en el tamaño y forma de las células (morfología e histología), cariotipo (i.e., composición cromosómica), antígenos de superficie celular, respuesta a medicamentos (resistencia), capacidad de metastatizar y proliferar y concentración intracelular de enzimas y marcadores de células cancerosas (v.gr., receptores para estrógenos).

La mayor parte de los tumores malignos, aunque no todos, se originan de una sola célula o clona, y la población celular descendiente se diversifica debido a la constante aparición y selección de nuevas clonas.^{29,33,34} Los procesos que determinan la evolución clonal en los cánceres humanos son poco conocidos. Es posible que participen los procesos ocasionados por la inestabilidad genética (quizá provocados por genes que aumentan las mutaciones), como las rupturas cromosómicas, las traslocaciones, la activación de oncogenes y la pérdida de genes supresores de

tumores. También pueden participar cambios en el ambiente del huésped, como las alteraciones en la regulación inmunológica. Algunos linfomas parecen originarse de más de una clona y continúan cambiando respecto a la estructura celular y la respuesta al tratamiento, lo mismo que los cánceres que se originan de una sola clona.³⁵ La comprensión de los mecanismos responsables de la diversificación continua de las poblaciones tumorales celulares que originan la progresión del tumor es el principal reto para poder desarrollar nuevos tratamientos contra el cáncer.^{31-33,36}

RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS

La resistencia de las células tumorales a los efectos destructores de la quimioterapia es uno de los problemas centrales en el tratamiento del cáncer. La destrucción selectiva de las células tumorales sensibles a los medicamentos causa una mayor proliferación de las células tumorales que son resistentes a la quimioterapia. Entre los mecanismos de resistencia a los medicamentos se incluyen el menor acumulo de medicamento (en especial la resistencia a medicamentos múltiples), el aumento en los mecanismos de transferencia de glutatión y de detoxificación, los niveles bajos de ADN topoisomerasa II, las alteraciones de enzimas o metabolismo de medicamentos, y el aumento en la capacidad de las células neoplásicas para reparar el daño inducido por medicamentos.³⁷ Las células que crecen en exceso en la población tumoral no solo son resistentes a los agentes empleados, sino tienden a ser resistentes también a otros medicamentos, muchos de los cuales tienen mecanismos de acción distintos. Este fenómeno, denominado resistencia pleiotrópica a medicamentos o resistencia a múltiples fármacos, puede ser responsable de gran parte de la resistencia a los medicamentos que ocurre en los pacientes con cáncer tratados en forma previa.

La amplificación de los genes (i.e., la producción de copias extra de genes dentro de una célula) es uno de los mecanismos que puede originar resistencia a los medicamentos. Este mecanismo se ha investigado sobre todo en tumores que son resistentes a metotrexate tanto *in vitro* como *in vivo*.³⁸ El metotrexate actúa al inhibir la acción de la enzima tetrahidrofolato reductasa. La amplificación del gen que codifica la tetrahidrofolato reductasa causa producción excesiva de la enzima, originando resistencia al medicamento. Además de la amplificación genética, los cambios en la velocidad del transporte del metotrexate hacia las células cancerosas y en la estructura de la dihidrofolato reductasa puede contribuir a la resistencia clínica a este fármaco.

La amplificación de genes puede influir también en el fenómeno de resistencia a múltiples fármacos. Esta parece estar asociada a la mayor expresión de una glucoproteína de la membrana celular denominada glucoproteína P, que se encuentra en la superficie de las células neoplásicas.³⁹⁻⁴¹ Esta glucoproteína de membrana sirve como un transportador para el flujo de sustancias nocivas como los agentes quimioterápicos, y su mayor expresión se asocia con menor acumulo de múltiples agentes quimioterápicos dentro de las células neoplásicas resistentes. Se ha aislado e identificado la secuencia de un gen resistente a múltiples fármacos, el *mdr-1*, que codifica la glucoproteína P. Cuando este gen se transfiere, confiere resistencia a medicamentos en células antes sensibles a los mismos.⁴² El gen *mdr 1* se expresa en varios tejidos normales, como el riñón, la glándula suprarrenal, el hígado y el colon, y su expresión puede estar aumentada en las células cancerosas de pacientes con leucemia, linfoma, mieloma múltiple y otras neoplasias que son resistentes a la quimioterapia.⁴³ Aunque la amplificación de los genes puede causar expresión excesiva de la glucoproteína P, la mayoría de los casos clínicos de resistencia a múltiples medicamentos es resultado de una mayor velocidad de transcripción del gen *mdr 1*, más que de amplificación del gen. Sin embargo, es posible que no toda la resistencia a múltiples fármacos se relacione con la expresión de la glucoproteína-P. Evidencias circunstanciales indican que en algunos casos ésta se relaciona con otras proteínas.^{44,45}

En un esfuerzo por minimizar el efecto tóxico de la quimioterapia sobre las células tronco de la médula ósea, se ha transfectado el gen *mdr-1* a células tronco normales de la médula ósea de ratones y de humanos en protocolos de investigación.⁴⁶ En estos modelos, las células normales de la médula ósea son protegidas del efecto tóxico de la quimioterapia, por lo que estas células aumentan, en lugar de disminuir, con el tratamiento.^{47,48}

La resistencia a múltiples fármacos en los cánceres humanos puede combatirse con medicamentos no citotóxicos que interactúan y evitan la función de la glucoproteína P. Entre los fármacos no citotóxicos que se usan aunados a la quimioterapia para prevenir la salida de agentes quimioterápicos de las células neoplásicas se incluyen los bloqueadores del calcio (v.gr., verapamil) los esteroides y antagonistas de esteroides (v.gr., tamoxifén), los antagonistas de la calmodulina (v.gr., trifluoprazina), la ciclosporina y agentes cardíacos (v.gr., quinidina y amiodarona).⁴⁹⁻⁵¹ Estos agentes compiten por la acción del transportador glucoproteína P o interfieren con su función. Esta medida inhibe la función normal de la glucoproteína P, causando menor excreción del agente citotóxico y, quizá, mayor destrucción de células.⁵¹ Aunque cuando se usa esta estrategia se encuentra regresión de los tumores, las respuestas son limitadas.

Se ha demostrado que muchos tumores expresan el gen *mdr-1*, pero debido a que muchos pacientes con tratamientos intensivos que recurren tienen tumores que no tienen expresión aumentada de este gen, es probable que otros mecanismos contribuyan a la resistencia a la quimioterapia.^{44,45,52,53} En muchos casos la resistencia a múltiples fármacos puede estar mediada por mutaciones o disminución de concentración en las topoisomerasas de ADN (enzimas que participan en la síntesis del ADN, en la separación de los cromosomas durante la mitosis, en la recombinación, y quizá en la transcripción genética). Debido a que las antraciclinas y algunas epipodofilotoxinas (v.gr., etopósido) pueden unirse al ADN y a su vez bloquear la acción de las topoisomerasas de ADN, los mecanismos de resistencia a estos medicamentos pueden

incluir alteraciones en las topoisomerasas de ADN. Independientemente de los cambios en el gen *mdr-1*, la resistencia a múltiples fármacos puede ser causada también por mutaciones en el gen *p53*, que evita que un agente quimioterápico inicie la apoptosis, permitiendo que la célula se divida y se produzcan nuevas células aberrantes.

Estos hallazgos enfatizan la necesidad de una detección temprana del cáncer y de la atención cuidadosa a los esquemas y dosis de tratamiento.⁵⁴ Los pacientes deben ser tratados con dosis altas de agentes quimioterápicos cuando la población neoplásica es pequeña y la posibilidad de que exista un número grande de células resistentes o metastásicas es escasa. Este concepto se refiere a la intensidad de dosis, esto es, la cantidad de medicamento que se administra por ciclo o unidad de tiempo. Es importante administrar varios medicamentos en forma simultánea o en días secuenciales y usar las dosis máximas toleradas.⁵⁷ Debido a que los niveles de resistencia a fármacos baja o intermedia pueden sobrepasarse usando quimioterapia en dosis altas, los esfuerzos actuales se enfocan a determinar las dosis óptimas de los medicamentos y a usar programas de tratamiento con dosis intensivas asociados a trasplante de médula ósea. La resistencia causada por la amplificación genética es menos probable cuando se emplean esquemas de dosis altas porque esta amplificación puede desarrollarse con más facilidad cuando se inhibe la replicación del ADN solo en forma temporal. Un área activa de estudio es el uso de agentes que interfieren en forma directa con los mecanismos de resistencia a múltiples fármacos.

Estrategias en el uso de la quimioterapia

La quimioterapia combinada ha sido muy eficaz para aumentar el porcentaje de respuesta de una gran variedad de neoplasias. También ha permitido la curación de otros [ver tabla 2]. El 50 a 80 por ciento de los pacientes con enfermedad de Hodgkin, linfoma histiocítico difuso, linfoma nodular mixto, carcinoma del testículo y coriocarcinoma gestacional pueden curarse en la actualidad por medio de la quimioterapia combinada. Alrededor del 10 por ciento de las pacientes con cáncer de ovario y el 15 a 25 por ciento de los enfermos con leucemia mielógena pueden también ser curados. Aún más, la quimioterapia combinada con trasplante de la médula ósea puede aumentar estos porcentajes (ver adelante). La quimioterapia combinada ha causado resultados importantes en las neoplasias de la infancia: el 60 a 80 por ciento de los niños con leucemia linfocítica aguda, linfoma de Burkitt o tumor de Wilms puede curarse en la actualidad.

Se requieren nuevas estrategias para tratar aquellas enfermedades malignas que son responsables de más del 50 por ciento de muertes debidas al cáncer en adultos (cáncer del pulmón, colon, mama y próstata). Estos cánceres carecen de las características comunes a la mayoría de las enfermedades malignas que son curables con quimioterapia. Los tumores curables crecen rápidamente y tienden a presentar fracciones de crecimiento elevadas. Sin embargo, con excepción del cáncer de células pequeñas del pulmón, los tumores menos curables tienen fracciones de crecimiento bajas. Muchos de los tumores curables son mucho más sensibles a los agentes quimioterápicos que los tejidos normales en crecimiento, como las células de la médula ósea y el epitelio intestinal; el índice terapéutico, que expresa la relación entre las dosis terapéuticas y tóxicas de un medicamento, es alto en tales casos. Los agentes que son eficaces contra las enfermedades malignas comunes por lo general son limitados en número o tienen índices terapéuticos bajos. La mayor parte de los tumores actualmente curables ocurren en personas jóvenes, mientras que las enfermedades malignas comunes que escapan a la curación por quimioterapia afectan a personas mayores. Se considera que la resistencia a los medicamentos es el principal impedimento para el tratamiento útil de estas neoplasias, pero están emergiendo nuevos métodos terapéuticos diseñados para combatir los frecuentes problemas de baja fracción de crecimiento y resistencia a fármacos.

Algunos de los métodos descritos en esta sección están en etapa experimental y no deben iniciarse en la práctica clínica hasta que se demuestre su validez en estudios clínicos controlados. Estos estudios son necesarios para asegurarse de que se logra un avance significativo en el tratamiento y para proteger al paciente de la exposición a tratamientos tóxicos de valor limitado.

PERFUSION SISTEMICA Y REGIONAL

Se han usado las infusiones venosa y arterial de medicamentos quimioterápicos en lugar de las inyecciones en bolo para minimizar la toxicidad y lograr concentraciones altas de medicamento en los tejidos. Este método asegura que las células de proliferación más lenta comiencen la síntesis de ADN en presencia de concentraciones altas del fármaco.⁵⁷ Pueden usarse diversos equipos para administrar estas infusiones, y todos ellos permiten tener un acceso permanente a la vena subclavia.⁵⁸ Entre ellos se incluyen las bombas implantables subcutáneas o bombas externas unidas a sitios de acceso o catéteres subcutáneos que protruyen en forma permanente a través de la piel. En el procedimiento que parece ser más frecuente, se colocan sitios de acceso en forma subcutánea en pacientes que recibirán ciclos múltiples de quimioterapia (incluso cuando no la van a recibir en forma de infusión continua) para tener una vía venosa permeable adecuada y disminuir el efecto esclerosante que pueden tener algunas formas de quimioterapia sobre las venas periféricas. La infusión arterial y la infusión a la vena porta, aunque no se realizan con frecuencia, son otros métodos que sirven para administrar concentraciones altas de medicamentos a las metástasis.

QUIMIOTERAPIA CON DOSIS INTENSIVAS Y TRASPLANTE DE MEDULA OSEA ALOGENICA O SINGENICA O DE CELULAS TRONCO DE SANGRE PERIFERICA

Los esquemas de quimioterapia con dosis altas pueden emplearse si se rescata al paciente con un trasplante autólogo o alogénico de células

hematopoyéticas tronco o por medio de la administración de agentes que actúan como antídotos ante la acción tóxica del medicamento. La estrategia base de todos los esquemas con dosis altas consiste en vencer los mecanismos de resistencia a fármacos por medio de un efecto de acción en masa que produce concentraciones intracelulares muy altas de los quimioterápicos.⁵⁹ La quimioterapia con dosis intensivas combate el problema frecuente de menor acumulo del medicamento al exponer a todas las células, incluyendo las que proliferan con lentitud, a una concentración consistentemente alta del fármaco.⁵⁷

El trasplante de médula ósea, ya sea singénico (i.e., con genotipo idéntico) o alogénico (i.e., genéticamente distinto), después de la administración de dosis tumoricidas de quimioterapia, radioterapia o ambas, se usa cada vez más para tratar a pacientes con leucemias y algunos tumores sólidos.⁶⁰ En la actualidad el trasplante de médula ósea es útil para tratar la leucemia linfocítica aguda, la leucemia mielógena aguda y crónica y el mieloma.⁶¹ El trasplante autólogo de médula ósea es un tratamiento eficaz en pacientes con leucemias agudas y en enfermos con recurrencia de linfomas de grado alto, enfermedad de Hodgkin o cáncer testicular.^{60,62,63} En varias instituciones se emplea también el trasplante autólogo en mujeres con cáncer de mama con recidivas, con un cáncer de mama primario con riesgo alto de recidiva (i.e., cáncer de mama que afecta 10 o más ganglios linfáticos) y cáncer de ovario recurrente⁶⁴⁻⁶⁸

Cada vez se usa más la reinfusión de células tronco de sangre periférica, en lugar del trasplante de médula ósea, en pacientes con cáncer sometidos a tratamiento intensivo para cánceres no hematológicos.⁶⁹ Las células hema-topoyéticas tronco circulan dentro de la población de células nucleadas de la sangre periférica tanto de individuos normales como de pacientes con cáncer. Las células nucleadas son recolectadas por leucoféresis después de varios ciclos en dosis convencionales de quimioterapia y de estimulación con factores estimuladores de colonias [*ver adelante*, Modificadores de la respuesta biológica]. Después de la quimioterapia y de la administración de los factores estimuladores de crecimiento, el número de células hematopoyéticas tronco en la circulación periférica aumenta. Estas células tronco se asocian con las células nucleadas en la circulación periférica y pueden ser enriquecidas seleccionando las células CD-34 positivas. Cuando las células tronco periféricas se reinfunden, suele administrarse factor estimulador de colonias de granulocitos (FEC-G) o factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) para favorecer el implante de células periféricas.⁷⁰ Cuando va a realizarse un autoinjerto con células tronco periféricas el paciente es sometido a leucoféresis en varias ocasiones y se colectan y almacenan alrededor de 10^8 células nucleadas para su reinfusión posterior. Después de la quimioterapia en dosis intensivas que abate las células tronco de la médula ósea, la médula ósea del paciente se reconstituye por medio de la reinfusión de esta población de células nucleadas. La cuenta de plaquetas y granulocitos puede normalizarse con mayor rapidez después de la reinfusión de las células tronco periféricas que después de la reinfusión de células autólogas de la médula ósea.

Los peligros potenciales con estos programas de tratamiento con quimioterapia en dosis altas seguido de rescate con células hematopoyéticas tronco incluyen enfermedad venoclusiva del hígado, neurronitis intersticial, trombocitopenia persistente y enfermedad injerto contra huésped (cuando se usa un injerto alogénico). Algunos de estos riesgos pueden disminuir en forma significativa por medio del uso de FEC-G y FEC-GM en estos programas [*ver adelante*, Modificadores de la respuesta biológica]. Estos factores de crecimiento, al administrarse poco después de la quimioterapia intensiva, provocan una reaparición más rápida de granulocitos y plaquetas en sangre periférica. Sin embargo, es menos fácil de manejar la toxicidad al hígado, pulmones y corazón que puede asociarse con algunos agentes quimioterápicos administrados en dosis mayores de las convencionales. La reacción tóxica más significativa es la enfermedad venoclusiva del hígado: el uso de algunos agentes a dosis altas puede causar deterioro en la microcirculación del hígado, con falla hepática subsecuente.⁷¹

ADMINISTRACION INTRACAVITARIA DE LA QUIMIOTERAPIA

La administración directa de agentes en las cavidades peritoneal y pleural, el espacio cerebroespinal o la vejiga ha sido empleada para tratar tumores que están confinados a estos espacios, porque este método expone a las células tumorales a dosis altas de los agentes citotóxicos durante periodos prolongados y suele causar toxicidad sistémica leve.^{72,73} La quimioterapia intracavitaria ha sido útil sobre todo en el tratamiento del cáncer de ovario y en el cáncer superficial de la vejiga.

QUIMIOTERAPIA DIRIGIDA

Otro método para vencer la resistencia a los fármacos incluye técnicas de administración innovadoras diseñadas para lograr concentraciones locales altas de fármacos citotóxicos o toxinas en el sitio de la célula tumoral.⁷⁴⁻⁷⁶ Estos métodos incluyen el uso de agentes citotóxicos incorporados a los liposomas o unidos a lipoproteínas de baja densidad a ADN o a microesferas. Estos medicamentos han sido unidos también a anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra las células neoplásicas.⁷⁷⁻⁸¹ Estas técnicas, que aún están en evolución, intentan distribuir en forma específica o dirigir la acción de los medicamentos (el llamado método de proyectil mágico), provocando así el máximo daño a las células tumorales y minimizando la lesión para las células normales.

Los anticuerpos monoclonales, administrados solos o en combinación con otros agentes como el interferón alfa, parecen ser promisorios en el tratamiento de un número limitado de tipos de cáncer.⁸²⁻⁸⁴ Se ha observado regresión de linfomas B después del tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra componentes de superficie específicos de las células de linfoma de un paciente en particular.^{79,85-87} El tratamiento

con anticuerpos monoclonales contra el *HER-2/neu*, un receptor de factores de crecimiento, puede causar regresión del cáncer en el 25 por ciento de las pacientes con cáncer de mama en las que esta molécula se expresa en forma exagerada. Es posible que los anticuerpos monoclonales demuestren ser útiles para la observación de las metástasis [ver adelante, Marcadores tumorales en el tratamiento del cáncer].⁸¹

MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

Los modificadores de la respuesta biológica, que en condiciones normales son producidos por los humanos y otros mamíferos para aumentar la respuesta inmunológica contra los tumores y la infección, han sido empleados solos o en combinación con otros agentes para el tratamiento experimental de las neoplasias humanas.^{89,90} Los interferones, una gran familia de glucoproteínas, son ejemplos de estos modificadores de la respuesta biológica. Hasta el 90 por ciento de los pacientes con leucemia de células peludas responde en forma favorable al tratamiento con interferón alfa.⁹⁰ Los interferones también han demostrado cierta eficacia en los linfomas no Hodgkin de grado bajo, el linfomacutáneo de células T, la leucemia mielógena crónica, el mieloma múltiple, el sarcoma de Kaposi asociado con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el cáncer superficial de vejiga y quizá el cáncer de células renales.^{91,92} Sin embargo, el tratamiento con interferón para cánceres como el de mama, colon y prostata no ha producido resultados alentadores. La mayoría de los estudios de tratamiento con interferón en el manejo del cáncer se refieren al uso del interferón alfa, pero en la actualidad se sintetizan otros miembros de la familia de los interferones por medio de técnicas de recombinación de ADN, lo que facilitará el estudio de estos compuestos y ayudará a resolver las dudas en relación con los esquemas de dosificación.

La inmunoterapia adoptiva empleando linfocinas, como la interleucina-2 (IL-2) ha recibido atención considerable porque aprovecha un mecanismo endógeno de destrucción de células tumorales.^{10,93-95} La IL-2 parece activar a las células T citotóxicas, a las células asesinas naturales y quizá a otras células linfoides que a su vez atacan a las células neoplásicas. El tratamiento solo con dosis altas de IL-2 o con células linfoides de sangre periférica activadas con IL-2 autóloga ha producido regresión de metástasis en algunos pacientes refractarios al tratamiento convencional o para los que no existe un tratamiento sistémico establecido. El melanoma y el cáncer de células renales son de los tumores que mejor han respondido a esta modalidad. Aunque se ha autorizado ya el uso de IL-2 para el tratamiento del cáncer de células renales, su toxicidad puede ser importante.

Quizá el tratamiento biológico que más se emplea en la actualidad consiste en el uso de FEC-G y FEC-GM. Estas citocinas, que en condiciones normales son producidas por varios tipos celulares en la médula ósea (y quizá en otros sitios), pueden producirse en grandes cantidades por medio de biotecnología recombinante. El FEC-G y el FEC-GM son factores de crecimiento hematopoyético que están autorizados para la prevención de la mielosupresión inducida por quimioterapia y que en la actualidad se emplean en otras situaciones además del trasplante de células hematopoyéticas tronco.⁹⁶

El FEC-G se encuentra en el suero de los individuos normales y su nivel aumenta en respuesta a las infecciones bacterianas. Por el contrario, no se detecta FEC-GM en suero, y se piensa que esta citocina actúa en forma parácrina, más que en forma endócrina. El FEC-GM actúa sobre muchas células precursoras y sobre células maduras de diversas líneas dentro de la médula ósea. Puede aumentar el número de neutrófilos, monocitos y eosinófilos en la circulación periférica y puede prolongar la vida media circulante de los neutrófilos. El FEC-G apoya la expresión, supervivencia y maduración de los precursores de neutrófilos, disminuyendo el tiempo para su maduración a granulocitos maduros. Estudios aleatorios que incluyeron pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas mostraron que el FEC-G asociado a un esquema de quimioterapia intensiva redujo el número de hospitalizaciones y los días de estancia hospitalaria, así como el número de episodios febriles, de infecciones confirmadas por cultivo y de ciclos de quimioterapia en los que tuvieron que reducirse las dosis por la leucopenia.⁹⁷ El FEC-G se emplea también después de la quimioterapia ablativa y de la reinfusión de médula ósea autóloga para la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, el cáncer de mama y otros tumores sólidos y leucemias agudas. En estos estudios, el tiempo de injerto y el número de días de fiebre se redujeron en forma significativa.^{70,98,99} El uso de FEC-G no parece aumentar el riesgo de recurrencia de la leucemia en pacientes que son sometidos a trasplante de médula ósea por leucemia aguda.¹⁰⁰

VACUNAS TUMORALES

Una estrategia de tratamiento en vías de investigación es el desarrollo de vacunas tumorales, que intentan cumplir con dos objetivos: inducir una respuesta inmunológica contra antígenos específicos del tumor e inducir una respuesta inmunológica contra las metástasis tumorales. En un primer enfoque se han inyectado células tumorales completas o lisados celulares después de resecar un melanoma o un cáncer de colon y recto primarios para inmunizar a los pacientes que tienen riesgo alto de recurrencia.^{101,102} En una segunda aplicación, se han empleado inmunoglobulinas idiotípicas expresadas en la superficie de células de linfoma B como antígenos específicos del tumor para estimular las respuestas inmunológicas en enfermos con linfomas clínicamente activos,¹⁰³ y se han administrado antígenos autólogos de melanoma a pacientes con melanoma avanzado.¹⁰⁴ Debido a que los linfomas de células B son clonales, todas las células de un linfoma expresan una misma inmunoglobulina de superficie (i.e., inmunoglobulina idiotípica). Las inmunoglobulinas idiopáticas pueden producirse en grandes cantidades en el laboratorio. Los pacientes que reciben inmunoglobulinas idiotípicas de sus propios linfomas montan respuestas inmunológicas humores y

mediadas por células contra este idiotipo. Sin embargo, las vacunas para tratar o prevenir el crecimiento de los tumores humanos aún están en etapas muy tempranas de investigación.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante se refiere a la administración de agentes quimioterápicos antes del tratamiento estándar con cirugía, radioterapia o ambos.¹⁰⁵ El objetivo de la misma es reducir el tamaño del tumor lo suficiente como para que los pacientes sean mejores candidatos a la cirugía o radioterapia. La quimioterapia neoadyuvante ha sido empleada sobre todo en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, el sarcoma osteogénico y el cáncer de mama localmente avanzado.¹⁰⁶⁻¹¹⁰ Los medicamentos como los radiosensibilizadores y los radioprotectores pueden usarse en esta forma para aumentar los efectos de la radioterapia sobre las células tumorales o para proteger a las células normales del daño por radiación.

QUIMIOPREVENCIÓN E INDUCCIÓN DE LA DIFERENCIACIÓN

Las células diferenciadas sintetizan proteínas específicas y tienden a proliferar poco o no proliferar. Con frecuencia se considera a las células neoplásicas como no diferenciadas porque no sintetizan productos proteicos que las distingan de otras células y porque son capaces de proliferar casi sin límite. Un enfoque de tratamiento (y quizá de prevención) para el cáncer que no requiere de la destrucción celular consiste en alterar la velocidad de crecimiento de las células dentro de un tumor aumentando la diferenciación de las mismas.^{111,112} El uso de medicamentos que promueven la diferenciación celular puede ser también importante en el manejo de condiciones premalignas como la leucoplasia. Por ejemplo, la administración sistémica de isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) causa que la mucosa leucoplásica oral revierta hacia un epitelio normal diferenciado. Los estudios aleatorios con adyuvantes demostraron que la administración de isotretinoína después del tratamiento principal redujo también la incidencia de cánceres secundarios en pacientes con cáncer de cabeza y cuello^{113,114} tenerse cuidado con cualquier tratamiento quimopreventivo para el cáncer; por ejemplo, los estudios controlados demuestran que se desarrolla cáncer de pulmón con más frecuencia en los fumadores que reciben *b* caroteno que en los que no reciben este medicamento.¹¹⁵

Terapia génica

La introducción de genes a las células tumorales o a células normales se encuentra en las fases iniciales de aplicación clínica para el tratamiento del cáncer.^{46,116} Aun que los adelantos recientes en biología molecular han tenido un gran impacto en el diagnóstico, su impacto sobre el tratamiento de tumores humanos ha sido mucho menor. Sin embargo, se están desarrollando enfoques sofisticados para bloquear los efectos de los productos de los oncogenes, identificar a las células neoplásicas y destruirlas.^{46,117} Los enfoques que se han examinado incluyen lo siguiente: (1) aumentar la inmutabilidad de los tumores insertando genes de citocinas, (2) insertar genes cuyos productos, al ser procesados, sean tóxicos para las células, (3) codificar ARN antisentido, que bloquee los efectos de los oncogenes y los genes de resistencia a fármacos, y (4) marcar células de modo que puedan detectarse después.^{46,117,118} Las limitaciones actuales de estas medidas se relacionan con los métodos para administrar los genes en forma específica a las células tumorales y para restringir la expresión de los genes de las células normales cuando éstas son el blanco. Es necesario solucionar problemas de selectividad, especificidad y seguridad antes de poder aplicar en forma amplia estos enfoques de tratamiento génico.

INHIBICIÓN DE LA ANGIOGENESIS

La angiogénesis (i.e., la formación de arteriolas que promueven el aporte de sangre a los tumores en crecimiento y a las metástasis) ocurre en respuesta a los factores de crecimiento parácrino producidos por el tumor y por los tejidos normales en respuesta al tumor.¹¹⁹ Un área de gran interés es el papel de la vascularización en el desarrollo del tumor. Durante la progresión del tumor los factores de crecimiento parácrino sirven para reclutar tejido del estroma y ampliar el aporte sanguíneo al tumor en expansión.¹²⁰ Los tumores producen estímulos que incitan o inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, que son indispensables para el crecimiento y remodelación del tumor y sus metástasis.¹²¹ Al teñir los tejidos (en especial los cánceres primarios de la mama o la próstata) en busca de capilares y contar el número de vasos en un área definida es posible predecir la evolución.^{122,123} Varios estudios han demostrado un peor pronóstico para los pacientes cuyo tumor tiene gran número de capilares pequeños. En la actualidad se estudian estrategias para interferir con la angiogénesis como un método para tratar el cáncer. Algunos agentes, como el angiostatín, parecen bloquear la formación de los vasos nuevos.¹²⁴ Aún no se ha definido el papel de la inhibición de la angiogénesis en el tratamiento de los cánceres primarios/metastásicos, así como de otras enfermedades.¹²⁵

Marcadores tumorales en el manejo del cáncer

El manejo del cáncer incluye el desarrollo de métodos inmunológicos que pueden detectar neoplasias cuando su tamaño es pequeño y que pasan desapercibidas desde el punto de vista clínico.^{126,127} Pueden detectarse en el suero de pacientes con cáncer testicular, coriocarcinoma gestacional, hepatoma, cáncer de próstata o cáncer ovárico, antígenos circulantes que pueden ser de utilidad para detectar o confirmar la presencia de un

cáncer o su recurrencia.¹²⁸ Cuando existe la posibilidad de curación para un cáncer diseminado (en especial en el caso del cáncer testicular y el coriocarcinoma gestacional), la medición de estos antígenos tiene especial importancia. Por ejemplo, los inmunoensayos que miden gonadotropinas en circulantes en las mujeres con corlocarcinoma gestacional pueden detectar la presencia de micrometástasis, lo que orientará a la continuación del tratamiento hasta que estas metástasis hayan desaparecido. Existen también marcadores tumorales circulantes para el cáncer de testículo (gonadotropinas coriónicas), el hepatoma (a-fetoproteína), el cáncer de próstata (antígeno prostático específico) y algunos otros carcinomas. Los ensayos de anticuerpos monoclonales pueden detectar un antígeno del cáncer de ovario humano conocido como CA 125 en el suero del 80 por ciento de las pacientes con cáncer de ovario demostrado por biopsia.¹²⁹⁻¹³¹ Aunque este estudio es útil para vigilar a las pacientes con cáncer de ovario y se ha demostrado que puede detectarlo, el antígeno CA 125 es también un indicador inespecífico de afección peritoneal, y su concentración se eleva en otros padecimientos incluyendo la cirrosis hepática con ascitis.¹³² Sin embargo, los valores muy altos suelen asociarse con cáncer de ovario. Aún no es muy clara la manera como pueden emplearse los marcadores tumorales en el manejo inicial de cánceres diseminados cuando no existe la posibilidad de tratamientos curativos. Por ejemplo, la detección temprana de la recidiva del cáncer de mama no ofrece en la actualidad ningún beneficio clínico.¹³³ Los marcadores como el antígeno carcinoembrionario (ACE), que se encuentran en cánceres frecuentes, no han sido tan útiles como se esperaba. El ACE no es específico para un carcinoma, ni siempre se eleva en presencia de neoplasia.

La tecnología con ADN recombinante puede ser de utilidad para el diagnóstico del cáncer y para definir los mecanismos por los que las células normales se transforman en células neoplásicas. Las técnicas de ADN recombinante también se han empleado con éxito para diagnosticar linfomas,^{35,34,135} y parecen ser útiles para identificar algunos pacientes con riesgo alto de recidiva de cáncer de mama y neuroblastoma.^{136,137} Esta tecnología parece tener un papel cada vez más importante en el diagnóstico del cáncer y para evaluar el pronóstico. Por ejemplo, pueden usarse técnicas de ADN recombinante para realizar escrutinio de carcinoma de colon.¹³⁸

Estudio de células tumorales tronco en humanos

El estudio de células tumorales tronco en humanos, también llamado ensayo clonogénico, se ha empleado para medir la sensibilidad de las células tumorales a la quimioterapia.¹³⁹ Este estudio compara el número de colonias formadas en el cultivo celular en presencia y ausencia de varias diluciones de medicamentos aislados. Sin embargo, varios factores limitan su aplicación clínica: (1) es frecuente que los tumores no tengan suficientes células clonables, (2) la prueba predice mejor a qué medicamentos no responderán las células tumorales y no a cuáles fármacos son sensibles, y (3) predice los efectos de los agentes aislados, más que de la combinación de los mismos (que es la manera como suelen administrarse estos fármacos).~4~) ~41

Aunque la esperanza inicial de que esta técnica pudiera servir como una guía general de tratamiento para el paciente individual parece no haberse cumplido, el ensayo proporciona información sobre la heterogeneidad de las células tumorales y la resistencia a los medicamentos. Por ejemplo, el ensayo reveló que incluso en ausencia de medicamentos, solo una pequeña proporción de células tumorales (0.01 a 0.10 por ciento) de la muestra de biopsia es capaz de crecer en forma clonal. Aunque las dificultades técnicas podrían explicar esta baja eficiencia de clonación, parece ser que la mayoría de las células tumorales tienen un potencial limitado de crecimiento y no pueden proliferar lo suficiente para producir una nueva masa tumoral. Este hallazgo tiene implicaciones importantes para la formación de metástasis, porque indica que la mayoría de las células tumorales pueden proliferar solo durante varias generaciones y que solo una pequeña proporción de las células lo hacen en forma indefinida. Estas células capaces de proliferar de modo casi ilimitado, quizá solo una de cada 1,000 a 10,000 células tumorales, se conocen como células clonogénicas o tronco. Las células tumorales que se comportan como células tronco tienen gran importancia clínica porque una pequeña fracción de las misulas son resistentes a los medicamentos quimioterápicos, incluso en pacientes que no han sido tratados previamente con estos agentes.

En la actualidad el ensayo clonogénico tiene poca utilidad en el manejo clínico del cáncer.

Agentes anticancerosos de uso común

Los agentes quimioterápicos comúnmente usados se enlistan en la tabla 3. Están clasificados por un modo de acción, origen o estructura, aunque algunos de los agentes no se ajustan de manera clara a un solo grupo. Las categorías incluyen agentes alquilantes, antimetabólitos, antibióticos, alcaloides y agentes diversos (incluyendo hormonas). La figura 4 resume los sitios de acción de muchos de estos medicamentos.

Figura 4
Mecanismo de la quimioterapia

Tabla 3 Agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento del cáncer

Grupo	Nombre genérico	Nombres* comerciales y abreviaturas	Vía usual de administración	Posología habitual	Toxicidad limitante principal	Otros datos de toxicidad	Comentarios
Agentes alquilantes	Clohidrato de mecloretamina (mostaza nitrogenada)	Mustargen NH2	I.V. intracavitaria	0.4 mg/kg c 3-4 sem	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito, flebitis, vejigas en la piel, amenorrea, esterilidad masculina	Necrosis si se extravasa el medicamento; ¿puede ocurrir leucemia después de grandes dosis acumuladas?
	Ciclosfosfamida	Cytoxan, Endoxana	I.V. V.O.	25-40 mg/kg c 3-4 sem 400 mg/m ² diario x 5 c 3-4 semanas 1-2 mg/kg diario	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito, esterilidad masculina, cistitis, alopecia	Ingesta abundante de líquidos para minimizar el riesgo de cistitis; ¿puede aparecer leucemia después de grandes dosis acumuladas?
	Ifosfamida	IFEX	I.V.	1.2 g/m ² x 5	Depresión de la médula ósea	Cistitis, hemorrágica, náusea, vómito, alopecia, infertilidad	Se administra con mesna (Mesnex) para proteger la superficie de la vejiga
	Clorambucil	Leukeran	V.O.	0.1-0.2 mg/kg diario	Depresión de la médula ósea	Amenorrea, esterilidad masculina	¿Leucemia después de grandes dosis acumuladas?
	Melfalán (mostaza de fenilalanina, L-sarcolisina)	Lkeran L-PAM	V.O.	0.25 mg/kg diario x 4 cada 4-6 semanas 2-4 mg diario	Depresión de la médula ósea, especialmente de las plaquetas	Amenorrea, esterilidad masculina, náusea, vómito leve	¿Leucemia después de grandes dosis acumuladas?
	Busulfán	Myleran	V.O.	6-8 mg/día, dosis inicial; luego 2-4 mg diario	Depresión de la médula ósea	Amenorrea, esterilidad masculina, fibrosis pulmonar, hiperpigmentación de la piel	Su uso principal es la leucemia mieloide crónica
	Tiotepa (trietilentiofosforamida)	Tiotepa	I.V., I.M., subcutánea, intracavitaria	0.2 mg/kg I.V. x 5 cada 4 semanas	Depresión de la médula ósea	Amenorrea, esterilidad masculina	-
	Carmustina	BiCNU, BCNU	I.V.	200 mg/m ² cada 4-6 semanas	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito	La inyección es dolorosa y requiere colocación de venoclisis; depresión tardía ósea (4-6 semanas)
	Lomustina	CeeNU, CCNU	V.O.	130 mg/m ² cada 4-6 semanas	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito	Depresión tardía de la médula ósea (4-6 semanas)
	Estreptozotocina	Zanosar	I.V.	500 mg/m ² diario x 5 cada 28 días	Acidosis tubular renal	Daño hepático	-
Alcaloides de plantas	Vincristina	Oncovin	I.V.	0.7-1.4 mg/m ² cada semana	Neuropatía periférica	Alopecia, constipación	Necrosis si se extravasa el medicamento

				(maximo 2 mg)			
	Vinblastina	Velban, Velbe	I.V.	4-6 mg/m ² cada semana	Granulocitopenia	Neuropatía periférica leve, constipación	Necrosis si se extravasa el medicamento
	Paclitaxel	Taxol	I.V.	135 mg/m ² en infusión de 24 hr cada 3 semanas	Depresión de la médula ósea	Alopecia, náusea, vómito, diarrea	Reacciones de hipersensibilidad
	Vinorelbina	Navelbine	I.V.	-	Depresión de la médula ósea	-	-
	Docetaxel	Taxotere	I.V.	60-100 mg/m ² en infusión de 1-2 h cada 3 semanas	Depresión de la médula ósea	Retención de líquidos, hipersensibilidad, parestesias, disestesias	Limitar la dosis en caso de disfunción hepática
Antimetabolitos	Metotrexate	Methotrexate, MTX	V.O. I.V. Intratecal	2.5-7.5 mg diario 15-30 mg/m ² 2 x semana 40-80 mg/m ² x semana 15-30 mg/m ² 2x semana 40-80 mg/m ² x semana 12 mg/m ² 2 x semana	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal, aracnoiditis, neurotoxicidad	Alopecia, daño hepático, daño pulmonar	Aumenta la toxicidad con los derrames y el daño a la función renal
	Mercaptopurina	Purineto, 6-MP	V.O.	2.5 mg/kg diario	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito, mucositis gastrointestinal, daño hepático	Si se usa alopurinol, debe reducirse la dosis de 6-MP hasta 1/3 o 1/4 de la dosis usual
	Tioguanina	Thioguanine, 6-TG	V.O.	2 mg/kg diario	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito	No es necesario ajustar la dosis si se administra alopurinol
	Fluorouracilo	5-FU	I.V.	10-15 mg/kg diario X 5, luego cada tercer día hasta la toxicidad, cada 3-4 semanas 15 mg/kg cada semana	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal	Náusea, vómito, alopecia, ataxia cerebelosa	Es posible, aunque no se recomienda, su uso oral e intracavitario; hiperpigmentación de la piel
	Citarabina	Cytosar-U, Ara-C	I.V. Intratecal	100 mg/m ² diario x 7-10 cada 2-3 semanas 25-50 mg/m ² x 1-2 cada semana	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal	Náusea, vómito, alopecia	Se puede administrar por vía subcutánea
	Azacitidina	Mylosar, 5-AZA	I.V.	40 mg/m ² en 3 hr cada 6 hr por 4-6 días	Náusea, vómito, mieloesupresión, disfunción hepática	Hipotensión, coma, disfunción tubular renal con poliuria y pérdida	-

						de fósforo, magnesio y calcio	
	Fludarabina	Fludara	I.V.	25 mg/m ² diario x 5	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito, fatiga	-
	Cladribina	Leustatin, 2'-CdA	I.V.	90 mg/kg diario en infusión continua x 7 días	Depresión de la médula ósea	Inmunosupresión, linfopenia, neurotoxicidad, erupciones cutáneas	Se asocia con infecciones oportunistas
	Pentostatina	Nipent, 2'-DCF	I.V.	4 mg/m ² x semana	Depresión de la médula ósea	Inmunosupresión, toxicidad renal y hepática, erupciones cutáneas	Se asocia con infecciones oportunistas
Antibióticos	Dactinomicina (actinomicina D)	Cosmegen	I.V.	10-15 mg/kg diario x 5	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal	Náusea, vómito, se reactiva la toxicidad por radiación en la piel y otros tejidos	Necrosis si se extravasa el medicamento
	Doxorrubicina	Adriamicina	I.V.	40-80 mg/m ² cada 3-4 semanas	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal, cardiomiopatía	Alopecia, náusea, vómito, posible aumento de los efectos de la radiación	La cardiomiopatía se relaciona con la dosis total acumulada; necrosis si se extravasa el medicamento
	Daunorrubicina	Cerubidine	I.V.	30-60 mg/m ² diario x 1-3 días cada 10-21 días	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal, cardiomiopatía	Alopecia, náusea, vómito, posible aumento de los efectos de la radiación	La cardiomiopatía se relaciona con la dosis total acumulada; necrosis si se extravasa el medicamento
	Idarrubicina	Idamicina	I.V.	12 mg/m ² x3	Depresión de la médula ósea, mucositis gastrointestinal, cardiomiopatía	Náusea, vómito	-
Agentes alquilantes	Mitoxantrone	Novantrone	I.V.	10-12 mg/m ² cada 3-4 semanas	Depresión de la médula ósea	Cardiomiopatía, mucositis gastrointestinal, diarrea	Menos alopecia que con las antraciclinas, evitar extravasación
	Bleomicina	Blenoxane	I.V., I.M.	5-10 mg/m ² cada semana	Fibrosis pulmonar	Cambios en la piel, alopecia, reacción febril aguda, anafilaxia (rara)	La fibrosis pulmonar se relaciona con la dosis total acumulada
	Plicamicina (mitramicina)	Mithracin	I.V.	50 mg/kg cada tercer día x 5 25 mg/kg cada 5-7 días (para la hipercalcemia)	Trombocitopenia, hemorragia	Daño hepático, daño renal, hipocalcemia, rubor en la piel	Necrosis si se extravasa el medicamento
	Mitomicina	Mutamycin	I.V.	10-20 mg/m ² cada 6-8 semanas	Depresión de la médula ósea, náusea, vómito, mucositis gastrointestinal	Hipocalcemia, alopecia	Necrosis si se extravasa el medicamento

Agentes diversos	Hidroxiurea	Hydrea	V.O.	20-40 mg/kg diario	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito	Hiperpigmentación de la piel
	Procarbazina	Mutalane	V.O.	100-200 mg/m ² diario	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito	Inhibidor de la monoamino oxidasa
	Dacarbazina	DTIC-Dome	I.V.	250 mg/m ² diario x 5 cada 3 semanas	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito	-
	Cisplatino	Platinol	I.V.	80-120 mg/m ² cada 3 semanas	Daño tubular renal, ototoxicidad	Depresión de la médula ósea, náusea, vómito	-
	Carboplatin	Paraplatin	I.V.	300-400 mg/m ² cada 4 semanas	Depresión de la médula ósea	Náusea, vómito, neuropatía y disfunción hepática (rara)	Menos tóxica a los riñones, nervios periféricos, audición, menos náusea y vómito que el cisplatino
	Asparaginasa	Elspar	I.V.	200-1,000 U/kg diario x 3-7 días cada 4 semanas	Daño hepático, pancreatitis, hipofibrinogenemia	Hipersensibilidad, daño al sistema nervioso central, fiebre, náusea	-
	Etopósido	VePesid, VP-16-213	I.V., V.O.	50-100 mg/m ² diario x 3-5 días cada 3-4 semanas	Leucopenia, vómito, náusea	Hipotensión	Evitar la extravasación
	Amsacrina	AMSA, m-AMSA	I.V.	90-125 mg/m ² en 2 hr diario x 4-6 días	Mielosupresión, hepatotoxicidad, neurotoxicidad, fibrilación ventricular con potasio sérico <3mEq/L	Alopecia, náusea, vómito, flebitis en el sitio de infusión, mucositis	-
	Mitotane	Lysodren	V.O.	2 g diario, aumentado a 8-10 g diario	Anorexia, náusea, diarrea	Somnolencia, dermatitis, depresión	-
	Topotecan	Hycamtin	I.V.	1.5 mg/m ² diario x 5 cada 3 semanas	Depresión de la médula ósea	Náusea	-
	Tretinoín	Vesanoid	V.O.	45 mg/m ² diario por 30 días después de la respuesta completa, o no por más de 90 días	Cafalea, piel seca	Debilidad, fatiga	-

* En E.U.A.

Los agentes alquilantes forman enlaces covalentes con los ácidos nucleicos. Estos agentes alteran la integridad del ADN transfiriendo un grupo alquilo a los ácidos nucleicos. Algunos tienen dos sitios reactivos, lo que les permite formar enlaces cruzados con el ADN. Los agentes de esta clase son tanto citotóxicos como carcinógenos. La ciclofosfamida es el agente alquilante utilizado con mayor frecuencia

Los antimetabolitos son estructuralmente similares a los sustratos metabólicos normales. Alteran las funciones celulares sustituyendo los

precursores normales en reacciones fisiológicas vitales, o bloqueando estas reacciones. Los antimetabolitos que se emplean más a menudo son el metotrexate y el 5-fluorouracilo, los cuales interfieren con la síntesis de los ácidos nucleicos.

Los antibióticos son productos biológicos de bacterias u hongos y tienen gran importancia en el tratamiento del cáncer. No comparten un solo mecanismo de acción. La bleomicina y las antraciclinas daunorrubicina y doxorrubicina son algunos de los antibióticos comúnmente usados. La bleomicina produce su citotoxicidad rompiendo físicamente el ADN. Las antraciclinas logran su efecto citotóxico por diversos mecanismos, incluyendo intercalación entre las hélices de ADN, interfiriendo de esta manera con la síntesis de ADN y ARN y la acción de las ADN topoisomerasas, producción de radicales libres que reaccionan con las proteínas y ácidos nucleicos intercelulares dañándolos, quelación de cationes divalentes, y reacción con las membranas celulares. La amplia variedad de sitios potenciales de acción puede ser responsable tanto del grado de eficacia como de la toxicidad de las antraciclinas.¹⁴²

Los alcaloides, como la vincristina, la vinblastina, la vindesina y el paclitaxel (Taxol), se unen a la tubulina, proteína citoplasmática estructural, y evitan el ensamble o desensamble de los microtúbulos. Como el aparato en huso responsable del movimiento cromosómico durante la mitosis consta de microtúbulos, los alcaloides son especialmente activos durante la mitosis. Muchos otros procesos celulares, como el mantenimiento de la forma y el transporte intracelular de nutrientes en el sistema nervioso periférico, dependen también de la formación de microtúbulos y son afectados por los alcaloides. Es probable que la neuropatía que se asocia al uso de estos medicamentos resulte de su acción sobre los microtúbulos de los axones largos de los nervios. El etopósido (VP- 16), una epipodofilotoxina, es un nuevo alcaloide que detiene a las células en fase G₂ y en fase S temprana al actuar sobre las ADN topoisomerasas.

Los fármacos en la categoría de diversos tienen diversas acciones. Por ejemplo, la dacarbazina y la procabazina son similares en su modo de acción a los agentes alquilantes, mientras que la L-asparaginasa actúa enzimáticamente. La L-asparaginasa es una de las pocas proteínas usadas en la quimioterapia contra el cáncer. No interfiere directamente con la síntesis de ADN, sino que inhibe la síntesis proteica. La L-asparagina es un aminoácido no esencial. En la mayor parte de los tejidos humanos normales, la síntesis de L asparagina a partir del ácido aspártico es catalizada por la enzima L-asparagina sintetasa. Sin embargo, muchos tumores derivados de linfocitos T carecen de esta enzima y por lo tanto dependen del plasma para su aporte de L asparagina. El tratamiento con L-asparaginasa agota el fondo circulante de L-asparagina y así deteriora la síntesis proteica en dichas células tumorales, destruyéndolas finalmente.

Las hormonas, en especial las hormonas esteroideas prednisona, progesterona, estrógeno y andrógeno, se usan con frecuencia en el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, estas cuatro hormonas se han ido sustituyendo por nuevos agentes que interfieren en forma selectiva o no selectiva con la acción hormonal. Estos agentes incluyen tamoxifen, toremifene y droloxifene, que son antiestrógenos usados en el tratamiento del cáncer de mama, leuprolide, un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas que evita la liberación de gonadotropinas y se usa en el tratamiento del cáncer de mama y próstata, y anastrozole, que bloquea la acción de la arimidasa, una enzima que convierte los andrógenos en estrógenos en el tejido adiposo y otros tejidos. Los agentes que son semejantes en acción a las hormonas naturales pueden ser eficaces también en el tratamiento de los cánceres. Un ejemplo es el megestrol, un agente progestágeno que es útil contra el cáncer de mama cuando se emplea en dosis altas. Aunque no se conocen del todo los mecanismos exactos por los que varias hormonas reducen el tamaño tumoral, parece ser que alteran la cinética de crecimiento tisular del tumor y favorecen la muerte celular, como la apoptosis. Por ejemplo, la prednisona puede ser eficaz en la leucemia linfocítica aguda porque induce apoptosis en células linfoides inmaduras. Otras hormonas inician la producción de factores de crecimiento parácrino a partir de las células del estroma normal de un tumor, lo que puede alterar el crecimiento tumoral.

Los agentes quimioterápicos, que casi siempre se administran en forma combinada, ofrecen paliación exitosa para la mayoría de los pacientes con cáncer y pueden proporcionar curación para algunos. La mayoría de los esquemas causan toxicidad considerable, por lo que se requiere tener experiencia y estar familiarizado con la farmacología de cada combinación que vaya a emplearse.

Bibliografía

1. Steel GG: Growth Kinetics of Tumours. Oxford University Press, New York, 1977, p 40
2. Spratt JS, Meyer JS, Spratt JA: Rates of growth of human solid neoplasms (pt 1). J Surg Oncol 60:137, 1995 [PMID 7564383]
3. Spratt JS, Meyer JS, Spratt JA: Rates of growth of human neoplasms (pt 2). J Surg Oncol 61:68, 1996 [PMID 8544465]
4. Fridovich KJ, Hansen LJ, Keyomarsi K, et al: Progression through the cell cycle: an overview. Am Rev Respir Dis 142:S3, 1990

5. Hartwell L, Kastan M: Cell cycle and cancer. *Science* 266:1821, 1994 [PMID 7997877]
6. Steel GG: *Growth Kinetics of Tumours*. Oxford University Press, New York, 1977, p 190
7. Mendelsohn ML: The growth fraction: a new concept applied to tumors. *Science* 132:1496, 1960
8. Tubiana M: Tumor cell proliferation kinetics and tumor growth rate. *Acta Oncol* 28:113, 1989
9. Steel GG: Cell loss as a factor in the growth rate of human tumors. *Eur J Cancer* 3:381, 1967
10. Lotze MT, Custer MC, Bolton ES, et al: Mechanisms of immunologic antitumor therapy: lessons from the laboratory and clinical applications. *Hum Immunol* 28:198, 1990 [PMID 2190952]
11. Brada M: BCL2 gene: current relevance to clinical oncology. *Eur J Cancer* 28: 270, 1992
12. Marx J: Cell death studies yield cancer clues. *Science* 259:760, 1993
13. Orrenius S: Apoptosis: molecular mechanisms and implications for human disease. *J Intern Med* 237:529, 1995
14. Williams GT: Programmed cell death: apoptosis and oncogenesis. *Cell* 65:1097, 1991
15. Wyllie AH: Apoptosis and the regulation of cell numbers in normal and neoplastic tissues: an overview. *Cancer Metastasis Rev* 11:95, 1992
16. Chang F, Syrjanen S, Syrjanen K: Implications of the p53 tumor-suppressor gene in clinical oncology. *J Clin Oncol* 13:1009, 1995 [PMID 7707100]
17. Oren M: The involvement of oncogenes and tumor suppressor genes in the control of apoptosis. *Cancer Metastasis Rev* 11:141, 1992
18. Owens GP, Cohen JJ: Identification of genes involved in programmed cell death. *Cancer Metastasis Rev* 11:149, 1992 [PMID 1394794]
19. Lowe SW: Cancer therapy and p53. *Curr Opin Oncol* 7:547, 1995
20. Skipper HE, Perry S: Kinetics of normal and leukemic leukocyte populations and relevance to chemotherapy. *Cancer Res* 30:1883, 1970 [PMID 4917694]
21. Weiss RB, DeVita VT Jr: Multimodal primary cancer treatment (adjuvant chemotherapy): current results and future prospects. *Ann Intern Med* 91:251, 1979 [PMID 380437]
22. Bonadonna G, Valagussa P: Adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Semin Surg Oncol* 4:250, 1988
23. Frei E III: Combination cancer therapy: presidential address. *Cancer Res* 32: 2593, 1972
24. DeVita VT, Young RC, Canellos GP: Combination versus single agent chemotherapy: a review of the basis for selection of drug treatment of cancer. *Cancer* 35: 98, 1975 [PMID 162854]
25. Goldstein LJ, Pastan I, Gottesman MM: Multidrug resistance in human cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 12:243, 1992 [PMID 1353966]
26. Moscow JA, Morrow CS, Cowan KH: Multidrug resistance. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 13:91, 1992
27. Goldie JH, Coldman AJ: A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 63:1727, 1979 [PMID 526911]
28. Goldie JH, Coldman AJ: The genetic origin of drug resistance in neoplasm: implications for systemic therapy. *Cancer Res* 44:3643, 1984 [PMID 6744284]
29. Nowell PC: Mechanisms of tumor progression. *Cancer Res* 46:2203, 1986
30. Goldie JH: Modelling the process of drug resistance. *Lung Cancer* 10:S91, 1994

31. Coleman WB, Tsongalis GJ: Multiple mechanisms account for genomic instability and molecular mutation in neoplastic transformation. *Clin Chem* 41:644, 1995 [PMID 7729041]
32. Shackney SE, Shankey TV: Genetic and phenotypic heterogeneity of human malignancies: finding order in chaos. *Cytometry* 21:2, 1995 [PMID 8529466]
33. Nowell PC: The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 194:23, 1976
34. Nowell PC: Molecular events in tumor development. *N Engl J Med* 319:575, 1988
35. Sklar J, Cleary ML, Thielemans K, et al: Biclonal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 311:20, 1984
36. Schnipper LE: Clinical implications of tumor-cell heterogeneity. *N Engl J Med* 314:1423, 1986
37. Harris AL, Hochhauser D: Mechanisms of multidrug resistance in cancer treatment. *Acta Oncol* 31:205, 1992 [PMID 1352455]
38. Schimke RT: Gene amplification: what are we learning? *Mutat Res* 276:145, 1992
39. Biedler JL: Genetic aspects of multidrug resistance. *Cancer* 70:1799, 1992
40. Roninson IB: The role of the MDR1 (P-glycoprotein) gene in multidrug resistance in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 43:95, 1992
41. Kaye S: Clinical drug resistance: the role of factors other than P-glycoprotein. *Am J Med* 99:40, 1995
42. Gros P, Neriah YB, Croop JM, et al: Isolation and expression of a complementary DNA that confers multidrug resistance. *Nature* 323:728, 1986 [PMID 3022150]
43. Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, et al: Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:265, 1987 [PMID 2432605]
44. Woodhouse JR, Ferry DR: The genetic basis of resistance to cancer chemotherapy. *Ann Med* 27:157, 1995 [PMID 7632408]
45. Scheffer G, Wijngaard P, Flens M, et al: The drug resistance-related protein LPP is the human major vault protein. *Nature Medicine* 1:527, 1995
46. Hanania EG, Kavanagh J, Hortobagyi G, et al: Recent advances in the application of gene therapy to human disease. *Am J Med* 99:537, 1995 [PMID 7485213]
47. Podda S, Ward M, Himmelstein A, et al: Transfer and expression of the human multiple drug resistance gene into live mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:9676, 1992 [PMID 1357667]
48. Sorrentino BP, Brandt SJ, Bodine D, et al: Selection of drug-resistant bone marrow cells in vivo after retroviral transfer of human MDR1. *Science* 257:99, 1992 [PMID 1352414]
49. Sonneveld P, Durie BG, Lokhorst HM, et al: Modulation of multidrug-resistant multiple myeloma by cyclosporin. The Leukaemia Group of the EORTC and the HOVON. *Lancet* 340:255, 1992
50. Yahanda AM, Alder KM, Fisher GA, et al: Phase I trial of etoposide with cyclosporine as a modulator of multidrug resistance. *J Clin Oncol* 10:1624, 1992 [PMID 1403040]
51. Lum BL, Kaubisch S, Yahanda AM, et al: Alteration of etoposide pharmacokinetics and pharmacodynamics by cyclosporine in a phase I trial to modulate multidrug resistance. *J Clin Oncol* 10:1635, 1992 [PMID 1403041]
52. Chabner BA, Fojo A: Multidrug resistance: P-glycoprotein and its allies-the elusive foes. *J Natl Cancer Inst* 81:910, 1989 [PMID 2567356]
53. Beck WT: Unknotting the complexities of multidrug resistance: the involvement of DNA topoisomerases in drug action and resistance. *J Natl Cancer Inst* 81:1683, 1989
54. DeVita VT: Dose-response is alive and well. *J Clin Oncol* 4:1157, 1986

55. Goldie JH: Genetic and kinetic factors in the drug resistance of micrometastatic disease. *Prog Clin Biol Res* 354A:99, 1990
56. Goldie JH: Mathematical models of drug resistance and chemotherapy effects. *Cancer Treat Res* 48:13, 1989
57. Frei E III, Canellos GP: Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med* 69:585, 1980
58. Busch E, Kemeny MM: Colorectal cancer: hepatic-directed therapy: the role of surgery, regional chemotherapy, and novel modalities. *Semin Oncol* 22:494, 1995 [PMID 7570060]
59. van der Wall E, Beijnen JH, Rodenhuis S: High-dose chemotherapy regimens for solid tumors. *Cancer Treat Rev* 21:105, 1995 [PMID 7758003]
60. Santos GW: Bone marrow transplantation in hematologic malignancies: current status. *Cancer* 65:786, 1990
61. Canellos GP, Nadler L, Takvorian T: Autologous bone marrow transplantation in the treatment of malignant lymphoma and Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 25:58, 1988 [PMID 3041601]
62. Nichols CR, Tricot G, Williams SD, et al: Dose-intensive chemotherapy in refractory germ cell cancer-a phase I/II trial of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 7:932, 1989 [PMID 2544687]
63. Meehan KR, Pritchard RS, Leichter JW, et al: Autologous bone marrow transplantation versus chemotherapy in relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma: estimates of long-term survival from the recent literature. *Am J Hematol* 50:116, 1995 [PMID 7572990]
64. Marks LB, Halperin EC, Prosnitz LR, et al: Post-mastectomy radiotherapy following adjuvant chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for breast cancer patients with greater than or equal to 10 positive axillary lymph nodes. *Cancer and Leukemia Group B. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:1021, 1992
65. Shpall EJ, Clarke PD, Soper JT, et al: High-dose alkylating agent chemotherapy with autologous bone marrow support in patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 38:386, 1990 [PMID 2121627]
66. Santos GW, Yeager AM, Jones RJ: Autologous bone marrow transplantation. *Annu Rev Med* 40:99, 1989 [PMID 2658765]
67. Peters WP: High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for the treatment of breast cancer: yes. *Important Adv Oncol* 215, 1995
68. Kotz KW, Schilder RJ: High-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell support for patients with epithelial ovarian cancer. *Semin Oncol* 22:250, 1995 [PMID 7777869]
69. Demuyneck H, Delforge M, Zachee P, et al: An update on peripheral blood progenitor cell transplantation. *Ann Hematol* 71:29, 1995 [PMID 7632815]
70. Taylor KM, Jagannath S, Spitzer G, et al: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hastens granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 7:1791, 1989 [PMID 2479719]
71. Shulman HM, Hinterberger W: Hepatic veno-occlusive disease-liver toxicity syndrome after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 10:197, 1992 [PMID 1422475]
72. Markman M: Intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 18:248, 1991
73. Williams RD: Intravesical interferon alfa in the treatment of superficial bladder cancer. *Semin Oncol* 15:10, 1988
74. Pastan I, Chaudhary V, FitzGerald DJ: Recombinant toxins as novel therapeutic agents. *Annu Rev Biochem* 61:331, 1992 [PMID 1497314]
75. Rosenberg SA: Karmofsky Memorial Lecture. The immunotherapy and gene therapy of cancer. *J Clin Oncol* 10:180, 1992
76. Press OW, Eary JF, Badger CC, et al: Radiolabeled antibody therapy of human B cell lymphomas. *Adv Exp Med Biol* 303:91, 1991 [PMID 1805577]
77. Pai L, Witter R, Setser A, et al: Treatment of advanced solid tumors with immunotoxin LMB-1: an antibody linked to *Pseudomonas* exotoxin. *Nature Medicine* 2: 350, 1996 [PMID 8612238]

78. Sugarman SM, Perez-Soler R: Liposomes in the treatment of malignancy: a clinical perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 12:231, 1992 [PMID 1497823]
79. Pai L, Pastan I: Immunotoxin therapy for cancer. *JAMA* 269:78, 1993 [PMID 8416411]
80. French R, Hamlin J, Bell A, et al: Treatment of B-cell lymphomas with combination of bispecific antibodies and saponin. *Lancet* 346:223, 1995 [PMID 7542357]
81. International symposium on labeled and unlabeled antibody in cancer diagnosis and therapy. Order SE, Ed. Natl Cancer Inst Monogr No 3, 1987
82. Oldham RK: Custom-tailored drug immunoconjugates in cancer therapy. *Mol Biother* 3:148, 1991
83. Brown SL, Miller RA, Horning SJ, et al: Treatment of B-cell lymphomas with anti-idiotypic antibodies alone and in combination with alpha interferon. *Blood* 73:651, 1989 [PMID 2465039]
84. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al: Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185^{HER2} monoclonal antibody in patients with HER2/*neu*-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 737, 1996 [PMID 8622019]
85. Miller RA, Maloney DG, Warnke R, et al: Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotypic antibody. *N Engl J Med* 306:517, 1982 [PMID 6173751]
86. Levy R, Miller RA: Therapy of lymphoma directed at idiotypes. *Monogr Natl Cancer Inst* 10:61, 1990
87. Maloney DG, Brown S, Czerwinski DK, et al: Monoclonal anti-idiotypic antibody therapy of B-cell lymphoma: the addition of a short course of chemotherapy does not interfere with the antitumor effect nor prevent the emergence of idiotype-negative variant cells. *Blood* 80:1502, 1992 [PMID 1520877]
88. Parkinson D: Present status of biological response modifiers in cancer. *Am J Med* 99:54, 1995
89. Tursz T: Combination of BRMs with chemotherapy. *Am J Med* 99:56, 1995
90. Golomb HM, Ratain MJ, Mick R, et al: Interferon treatment for hairy cell leukemia: an update on a cohort of 69 patients treated from 1983-1986. *Leukemia* 6:1177, 1992 [PMID 1434800]
91. Muss HB, Costanzi JJ, Leavitt R, et al: Recombinant alfa interferon in renal cell carcinoma: a randomized trial of two routes of administration. *J Clin Oncol* 5: 286, 1987 [PMID 3543247]
92. Marshall ME, Wolf M, Crawford ED, et al: Evaluation of low dose alpha-interferon (Roferon-A) in patients with advanced renal cell carcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Biother* 10:205, 1995 [PMID 8547959]
93. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 316:889, 1987 [PMID 3493432]
94. Ettinghausen SE, Rosenberg SA: Immunotherapy and gene therapy of cancer. *Adv Surg* 28:223, 1995 [PMID 7879680]
95. Lummen G, Goepel M, Mollhoff S, et al: Phase II study of interferon-gamma versus interleukin-2 and interferon-alpha 2b in metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 155:455, 1996
96. Lieschke GJ, Burgess AW: Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (pt 1). *N Engl J Med* 327:28, 1992 [PMID 1375975]
97. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 325:164, 1991 [PMID 1711156]
98. Sheridan WP, Morstyn G, Wolf M, et al: Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 2:891, 1989 [PMID 2477656]
99. Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, et al: Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 323:871, 1990 [PMID 1697646]

100. Masaoka T, Shibata H, Ohno R, et al: Double-blind test of human urinary macrophage colony-stimulating factor for allogeneic and syngeneic bone marrow transplantation: effectiveness of treatment and 2-year follow-up for relapse of leukaemia. *Br J Haematol* 76:501, 1990 [PMID 2265113]
101. Bystryn JC, Oratz R, Roses D, et al: Relationship between immune response to melanoma vaccine immunization and clinical outcome in stage II malignant melanoma. *Cancer* 69:1157, 1992 [PMID 1739915]
102. Barth A, Morton DL: The role of adjuvant therapy in melanoma management. *Cancer* 75:726, 1995
103. Kwak LW, Campbell MJ, Czerwinski DK, et al: Induction of immune responses in patients with B-cell lymphoma against the surface-immunoglobulin idiotype expressed by their tumors. *N Engl J Med* 327:1209, 1992 [PMID 1406793]
104. Morton DL, Foshag LJ, Hoon DS, et al: Prolongation of survival in metastatic melanoma after active specific immunotherapy with a new polyvalent melanoma vaccine. *Ann Surg* 216:463, 1992
105. Frei E III: What's in a name-neoadjuvant (editorial). *J Natl Cancer Inst* 80: 1088, 1988
106. Goffinet DR, Stockdale FE: Inflammatory breast cancer. *Current Therapy in Oncology*. Niederhuber JE, Ed. BC Decker, Philadelphia, 1992, p 361
107. Friedland DM, Comis RL: Perioperative therapy of non-small cell lung cancer: a review of adjuvant and neoadjuvant approaches. *Semin Oncol* 22:571, 1995 [PMID 8539633]
108. Freedman GM, Coia LR: Adjuvant and neoadjuvant treatment of rectal cancer. *Semin Oncol* 22:611, 1995 [PMID 8539636]
109. Smith MR, Kantoff PW: Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. *Semin Oncol* 22:625, 1995 [PMID 8539637]
110. Shenoy MA, Singh BB: Chemical radiosensitizers in cancer therapy. *Cancer Invest* 10:533, 1992 [PMID 1422891]
111. Hong WK, Lippman SM: Cancer chemoprevention. *Monogr Natl Cancer Inst* (17):49, 1995 [PMID 8573453]
112. Lippman SM, Heyman RA, Kurie JM, et al: Retinoids and chemoprevention: clinical and basic studies. *J Cell Biochem Suppl* 22:1, 1995 [PMID 8538183]
113. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, et al: Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 323:795, 1990 [PMID 2202902]
114. Lippman SM, Batsakis JG, Toth BB, et al: Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. *N Engl J Med* 328:15, 1993 [PMID 8416267]
115. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 330:1029, 1994
116. Herrmann F: Cancer gene therapy: principles, problems, and perspectives. *J Mol Med* 73:157, 1995
117. Mercola D, Cohen JS: Antisense approaches to cancer gene therapy. *Cancer Gene Therapy* 2:47, 1995
118. Rosenberg S: Gene therapy in cancer. *JAMA* 268:2416, 1992
119. Folkman J: Tumor angiogenesis and tissue factor (comment). *Nature Medicine* 2: 167, 1996
120. Bikfalvi A: Significance of angiogenesis in tumour progression and metastasis. *Eur J Cancer* 31A:1101, 1995
121. Folkman J: Angiogenesis inhibitors generated by tumors. *Molecular Medicine* 1: 120, 1995
122. Gasparini G, Harris AL: Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool. *J Clin Oncol* 13: 765, 1995 [PMID 7533829]
123. Folkman J: Angiogenesis and breast cancer. *J Clin Oncol* 12:441, 1994

124. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al: Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 79: 315, 1994 [PMID 7525077]
125. Folkman J: Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Medicine* 1:27, 1995
126. Stahel RA, Mabry M, Skarin AT, et al: Detection of bone marrow metastasis in small-cell lung cancer by monoclonal antibody. *J Clin Oncol* 3:455, 1985 [PMID 2984342]
127. Duffy MJ: Can molecular markers now be used for early diagnosis of malignancy? *Clin Chem* 41:1410, 1995
128. Seleznick MJ: Tumor markers. *Prim Care* 19:715, 1992
129. Bast RC, Klug TL, St. John E, et al: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 309:883, 1983
130. Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, et al: Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 80:14, 1992 [PMID 1603484]
131. Jacobs IJ, Oram DH, Bast RC Jr: Strategies for improving the specificity of screening for ovarian cancer with tumor-associated antigens CA 125, CA 15-3, and TAG 72. 3. *Obstet Gynecol* 80:396, 1992
132. Hunter VJ, Weinberg JB, Haney AF, et al: CA 125 in peritoneal fluid and serum from patients with benign gynecologic conditions and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 36: 161, 1990 [PMID 2404835]
133. Moertel C, Fleming T, MacDonald J: An elevation of carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 270:943, 1993 [PMID 8141873]
134. Sklar J, Weiss LM: Applications of antigen receptor gene rearrangements to the diagnosis and characterization of lymphoid neoplasms. *Annu Rev Med* 39:315, 1988 [PMID 3285779]
135. Sklar J: What can DNA rearrangements tell us about solid hematolymphoid neoplasms? *Am J Surg Pathol* 14(suppl 1):16, 1990
136. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/*neu* oncogene. *Science* 235:177, 1987 [PMID 3798106]
137. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al: Association of multiple copies of the *N-myc* oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 313:1111, 1985 [PMID 4047115]
138. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, et al: Identification of *ras* oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science* 256: 102, 1992 [PMID 1566048]
139. Salmon SE: Human tumor colony assay and chemosensitivity testing. *Cancer Treat Rep* 68:117, 1984
140. Phillips RM, Bibby MC, Double JA: A critical appraisal of the predictive value of in vitro chemosensitivity assays. *J Natl Cancer Inst* 82:1457, 1990
141. Von Hoff DD, Clark GM, Weiss GR, et al: Use of in vitro dose response effects to select antineoplastics for high-dose or regional administration regimens. *J Clin Oncol* 4:1827, 1986
142. Myers CE: Anthracyclines. *Cancer Chemother Biol Response Modif* 13:45, 1992

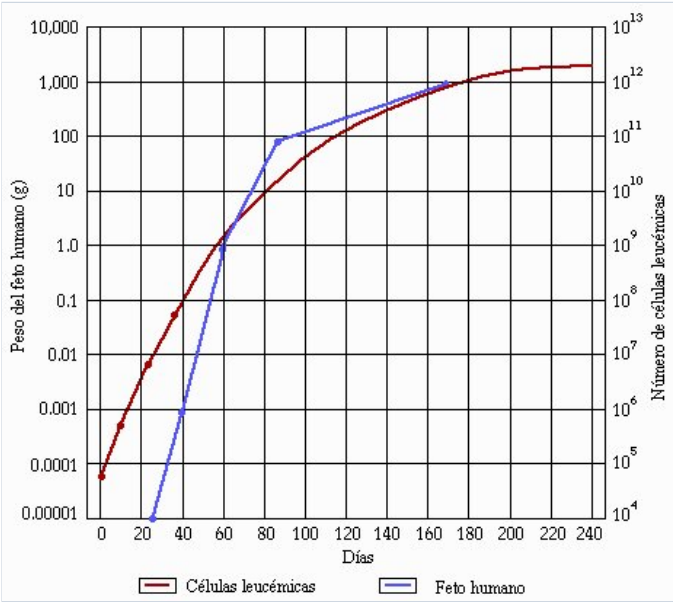


Figura 1 Crecimiento fetal contra tumoral En el feto humano y en muchos tumores, como la leucemia, el crecimiento se presenta en forma exponencial a una velocidad que disminuye de manera progresiva. Este patrón se denomina crecimiento de Gompertz. Durante el crecimiento inicial el tiempo de duplicación de las células fetales o leucémicas es rápido y la fracción de crecimiento es alta. Al crecer el feto o aumentar la carga tumoral, se prolonga el tiempo de duplicación y la fracción de crecimiento disminuye en forma progresiva. Los datos del feto humano se obtuvieron de mediciones fetales reales de los 30 días de gestación en adelante (línea negra continua), los valores de los primeros 30 días de gestación (línea negra discontinua) se obtuvieron por extrapolación. Los datos de las células leucémicas (línea azul discontinua) se basaron en un número limitado de mediciones realizadas en pacientes que sufrieron recaídas.

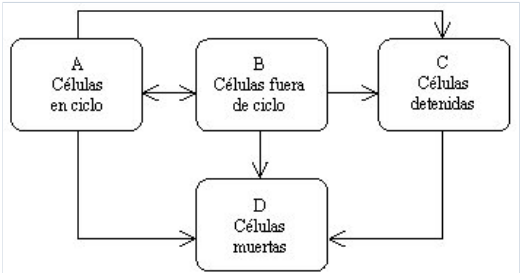


Figura 2 Modelo de crecimiento tumoral En el modelo de fracción de crecimiento del desarrollo tumoral, las células cancerosas de un tumor están distribuidas en cuatro compartimientos: (A) células activas que transcurren por el ciclo celular, (B) células en la Fase G 0 que no se encuentran en el ciclo celular pero que pueden entrar a él después de un estímulo apropiado, (C) células que están vivas pero que son permanentemente incapaces de volver a entrar al ciclo celular o de reiniciar síntesis de ADN, y (D) células muertas. Las flechas indican las direcciones en las que las células pueden moverse entre los distintos compartimientos. El objetivo del tratamiento actual del cáncer es llevar a las células tumorales al compartimiento A porque los agentes quimioterápicos son más eficaces contra las células en ciclo.

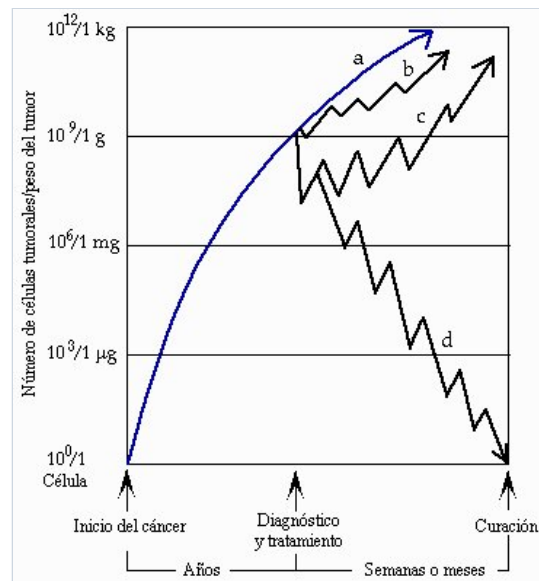


Figura 3 Respuesta a la quimioterapia cíclica La quimioterapia cíclica puede inducir cuatro respuestas en una masa tumoral. La curva a muestra que los tumores pueden seguir creciendo exponencialmente cuando no se tratan o no responden al tratamiento medicamentoso; el resultado es una carga tumoral mortal. La curva b muestra una respuesta parcial al tratamiento. La masa tumoral se reduce con cada tratamiento pero nunca es eliminada; de esta manera reaparece una masa tumoral progresivamente mayor después de cada ciclo de quimioterapia hasta alcanzar un volumen tumoral mortal. La curva c muestra una masa tumoral clínicamente evidente que ha sido erradicada por el primer ciclo de tratamiento, produciendo así la llamada respuesta completa. Sin embargo, si la toxicidad del medicamento evita reanudar el tratamiento antes de que el tumor vuelva al tamaño que tenía antes del tratamiento, o aparece una población resistente a medicamentos, finalmente se desarrollará una masa celular mortal. La curva d muestra una respuesta completa, en la que la recuperación a la toxicidad de los medicamentos y la readministración de los mismos ocurre antes que el tumor pueda volver al tamaño previo al tratamiento. Por lo tanto, la masa disminuye el tamaño y es posible la curación.

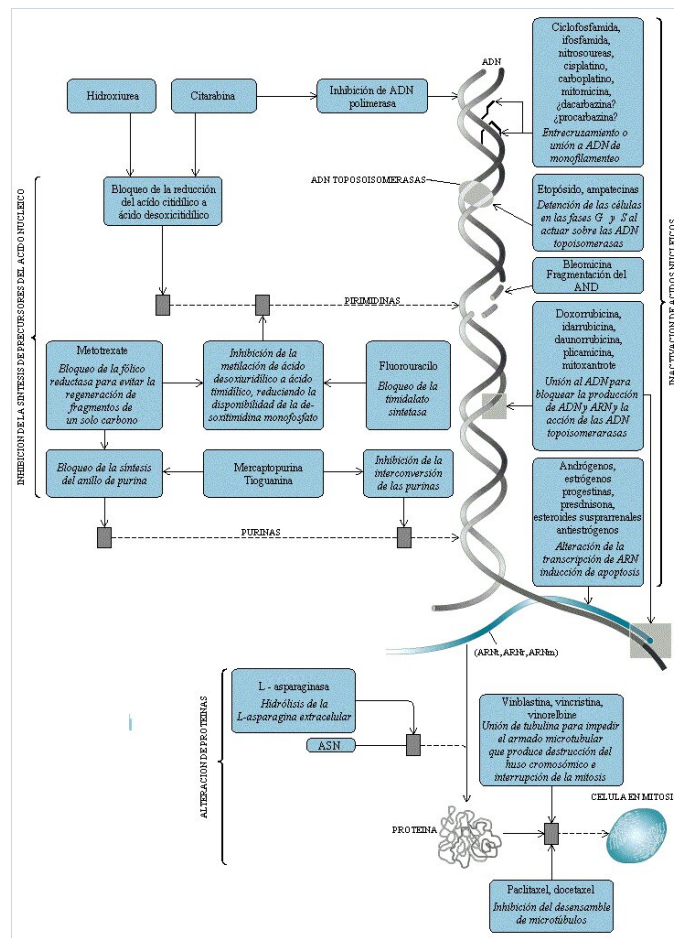


Figura 4 Mecanismo de la quimioterapia. Los agentes quimioterápicos producen citotoxicidad al interferir con diversos procesos celulares. Los antimetabolitos interfieren con la producción de purinas y pirimidinas, inhibiendo así la síntesis de ácidos nucleicos. Los agentes alquilantes y los agentes con acciones semejantes a las de los alquilantes alteran el ADN al unirse a las cadenas sencillas o al entrelazarse entre dos cadenas. Algunos antibióticos (v.gr., doxorrubicina, daunorrubicina, dactinomicina, plicamicina [mitramicina] e idarrubicina) se intercalan entre las bases de ADN, evitando así la síntesis de ADN y ARN e interfiriendo con la acción de las topoisomerasas de ADN. Otros antibióticos, como la bleomicina, rompen físicamente el ADN. Los alcaloides de la vinca, vinblastina y vincristina se unen a la proteína tubulina, evitando así la polimerización de la tubulina en los microtúbulos e interrumpiendo el haz mitótico. El paclitaxel (Taxol) bloquea también este proceso al interferir con el desensamble de los microtúbulos. Las hormonas pueden alterar la transcripción del ARN y pueden facilitar la apoptosis. Otros medicamentos tienen diversas acciones. La hidroxiurea interfiere con la reducción de los ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos. La enzima asparaginasa hidroliza la L-asparagina intracelular, privando a las células tumorales de este aminoácido. El mitoxantrona actúa al intercalarse en el ADN, y los etopósidos interfieren con la transcripción y con la acción de las topoisomerasas.