

Paradigmas, dosis y controversias en la terapéutica oncológica

*Lento pero viene
el futuro se acerca
despacio
pero viene*

Mario Benedetti

El filósofo Thomas Kuhn actualizó el significado del término paradigma, definido mucho antes por Platón, al considerar que constituye, para cierto lapso, las diferentes prácticas que marcan las tendencias de una rama de la ciencia¹. Ese lapso es finito porque, a medida que avanza el conocimiento en un área definida, el paradigma debe ser reemplazado por otro que esté acorde con los nuevos descubrimientos. El término, definido en forma general, puede aplicarse a áreas específicas de la ciencia, como el de la oncología y, en particular el de la terapéutica oncológica en la que se avizoran cambios en los paradigmas imperantes.

La importancia del cáncer, tanto desde el punto de vista de la salud individual como de la salud pública, ha impulsado desde el siglo pasado una intensa actividad de investigación en el terreno de la terapéutica oncológica. La quimioterapia del cáncer constituye, junto con la cirugía y la radioterapia, uno de los pilares fundamentales para el tratamiento de los tumores. Durante las últimas cinco décadas, el paradigma terapéutico ha sido la administración de drogas citotóxicas para el tratamiento de diversos tipos de tumores. La introducción de la Dosis Máxima Tolerada (DMT) como el procedimiento estándar en el tratamiento de diversos tipos de tumores, hizo necesario intercalar períodos de descanso entre las dosis administradas, para permitir que el paciente se recupere de los efectos tóxicos de tales dosis. Estas interrupciones favorecen el crecimiento de células tumorales más malignas^{2,3}, por lo que el éxito inicial en la inhibición del crecimiento tumoral se revierte hacia el crecimiento de tumores más malignos. Por otra parte, la toxicidad expresada en distintos órganos es la que, no solamente disminuye la calidad de vida del paciente, sino que conspira contra una resolución exitosa del tratamiento, agregando más enfermedad a la existente. Como consecuencia de ello, no se ha podido alcanzar el objetivo de aumentar significativamente la supervivencia de pacientes con los tipos más frecuentes de cáncer⁴.

Un punto de quiebre de este paradigma terapéutico puede establecerse en el año 2000, cuando se planteó que el cáncer es una enfermedad crónica y como tal debería tratarse⁵. Simultáneamente y con el objeto de evitar las características negativas del tratamiento quimioterapéutico tradicional varios laboratorios, incluido el nuestro, comenzaron a estudiar una nueva modalidad terapéutica, bautizada *terapia metronómica*⁶. Esta denominación hace referencia, principalmente, al esquema de administración que consiste en el tratamiento crónico, igualmente espaciado, con dosis bajas de diferentes drogas, sin períodos extendidos de descanso. Los iniciadores de esta modalidad terapéutica, que implicó un cambio en el razonamiento biológico para el tratamiento del cáncer, fueron Judah Folkman y Robert Kerbel^{7,8}. Ellos demostraron, en diversos modelos experimentales de ratones inoculados con tumores singéneos o de ratones inmunodeficientes desafiados con tumores humanos, que muchas de las drogas quimioterapéuticas utilizadas habitualmente

pueden tener efecto antitumoral cuando son administradas en dosis bajas, crónicamente, aun en tumores que son resistentes a dichas drogas. Este efecto se debe a que la droga ataca al tumor indirectamente, eliminando las células endoteliales, células que forman los vasos sanguíneos que alimentan el tumor y sin los cuales el tumor no puede crecer. Es decir, que dosis bajas de una droga, la cual probablemente no tendrá efecto tóxico sobre la célula tumoral, sí lo tiene sobre las células que forman los vasos sanguíneos. Por lo tanto, las células tumorales morirán, o bien no podrán proliferar, por falta de oxígeno y/o nutrientes. Con este razonamiento y las correspondientes demostraciones experimentales⁹⁻¹⁰ se estableció el carácter antiangiogénico de la quimioterapia metronómica (QTM). Posteriormente, otros mecanismos de acción tales como la estimulación de la respuesta inmune antitumoral con ciertas drogas, también fueron demostrados^{4, 11, 12}.

En síntesis, la QTM brinda la posibilidad de un tratamiento crónico, dadas las dosis bajas que se utilizan, característica fundamental para poder mantener el tratamiento a lo largo del tiempo. Otra característica importante de esta modalidad terapéutica consiste en la administración oral de los fármacos utilizados, un factor que, junto con la escasa toxicidad derivada de los mismos, mejora notablemente la calidad de vida de los pacientes. La creciente experiencia pre-clínica, sumada a la incipiente experiencia clínica, sugiere que podría existir una ventana terapéutica para el tratamiento del cáncer, cuyo mecanismo de acción principal sería su acción contra la célula endotelial, sumada a la capacidad de regular o modular la respuesta inmune antitumoral¹³.

Esta nueva filosofía terapéutica y las evidencias clínicas preliminares sugieren un probable cambio en el paradigma terapéutico dominante hasta el momento en el tratamiento oncológico, según el cual cuanto más dosis, mejor. Comienza a aceptarse que con menos dosis, pero administradas crónicamente, pueden obtenerse más y mejores efectos.

Paralelamente con el desarrollo de la QTM, y coincidente con la búsqueda de drogas con efectos antitumorales que se pudieran administrar por vía oral y que fueran poco tóxicas, es que surgió el concepto de reposicionamiento de drogas (RD) (*drug repositioning* o *drug repurposing*) que implica que drogas, cuya farmacología y toxicología se conoce y que han sido aprobadas para el tratamiento de una enfermedad determinada, sean estudiadas en el contexto de una enfermedad diferente. El conocimiento a nivel molecular de las enfermedades en general, y del cáncer en particular, junto con hallazgos obtenidos por azar, llevaron a estudiar el efecto de esas drogas en otras enfermedades, entre ellas el cáncer. Es así que drogas no utilizadas para tratar el cáncer como metformina, ácido retinoico, propranolol, talidomida, celecoxib, ácido valproico, nifurtimox y otras, han demostrado ser útiles para el tratamiento de distintos tipos de tumores¹⁴.

Una derivación muy interesante que produjo el campo de la investigación en QTM es el emprendimiento internacional que generó el oncólogo francés Nicolas André y colegas. Se trata de *Metronomic Global Health Initiative* (MGHI), una propuesta para impulsar el tratamiento del cáncer pediátrico con QTM + RD en países de bajos y medios recursos, una estrategia terapéutica que ya se está aplicando en diversos lugares del mundo desarrollado. La propuesta se basa en la efectividad, escasa toxicidad, facilidad de administración y bajo costo de este tipo de terapia, para ser administrada en pacientes oncológicos pediátricos los que, de otra forma, no recibirían tratamiento alguno, debido al alto costo tanto de las drogas tradicionales como de las cada vez más utilizadas dirigidas a blancos moleculares, por la toxicidad y dificultad de administración de la quimioterapia tradicional¹⁵.

La existencia de estos enfoques terapéuticos tan diferentes podría llevar a creer que existe un enfrentamiento entre el paradigma terapéutico imperante, es decir la quimioterapia tradicional con el uso de la DMT, y el nuevo paradigma que se asoma y que, supuestamente, amenaza desplazarlo, el de la QTM sumada a RD. Sin embargo, hay una manera diferente de enfocar esta aparente discrepancia. Al decir del Dr. André¹⁶ "...pero ellas no son enemigas; son simplemente diferentes

herramientas que pueden ser usadas para complementar unas con otras. No deberíamos usar metronómica ("metronomics") por el simple hecho de usarla; deberíamos usar el mejor tratamiento para nuestros pacientes en un contexto determinado". A propósito de ello, y siguiendo esta línea de pensamiento, se están comenzando a probar combinaciones de ambos tipos de enfoques terapéuticos, el tradicional para el ataque inicial a la enfermedad y el metronómico para la fase de adyuvancia pudiendo, en algunas casos, ser administrado como terapia neoadyuvante.

Teniendo en cuenta lo antedicho, nos podríamos preguntar si no nos estaremos acercando a una época, terapéuticamente hablando, en la que el *nuevo paradigma sea el no paradigma*. Una época en la que sin atarse a la tendencia del momento, se aplique la terapia apropiada para cada paciente. Una época en la que se cambie la manera de enfrentar el problema y en la que la solución al mismo se busque en ese conjunto único e irreplicable que constituyen el enfermo, su enfermedad y su entorno. Así, es probable que, independientemente de paradigmas o dogmas terapéuticos establecidos o por establecer, se encuentre la respuesta correcta para cada caso particular.

O. Graciela Scharovsky

e-mail: graciela.scharovsky@gmail.com

1. Kuhn TS. *The structure of scientific revolutions*, 3rd ed. Chicago: University of Chicago Press, 1996.
2. Hahnfeldt P, Folkman J, Hlatky L. Minimizing long-term tumor burden: the logic for metronomic chemotherapeutic dosing and its antiangiogenic basis. *J Theor Biol* 2003; 220: 545-54.
3. Romiti A, Cox MC, Sarcina I, et al. Metronomic chemotherapy for cancer treatment: a decade of clinical studies. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 72: 13-33.
4. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 423-36.
5. Fidler IJ, Ellis LM. Chemotherapeutic drugs- more really is not better. *Nat Med* 2000; 6: 500-2.
6. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000; 105: 1045-7.
7. Browder T, Butterfield CE, Kråling BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 1878-86.
8. Klement G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000; 105: R15-24.
9. Folkman J. Endogenous angiogenesis inhibitors. *APMIS* 2004; 112: 496-507.
10. Bocci G, Falcone A, Fioravanti A, et al. Antiangiogenic and anticolorrectal cancer effects of metronomic irinotecan chemotherapy alone and in combination with semaxinib. *Br J Cancer* 2008; 98: 1619-29.
11. Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4+CD25+ regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 641-8.
12. Rozados VR, Mainetti LE, Rico MJ, Zacarías Fluck MF, Matar P, Scharovsky OG. The immune response and the therapeutic effect of metronomic chemotherapy with cyclophosphamide. *Oncol Res* 2010; 18: 601-5.
13. Scharovsky OG, Mainetti LE, Rozados VR. Metronomic chemotherapy. Changing the paradigm that more is better. *Curr Oncol* 2009; 16: 7-15.
14. André N, Banavali S, Snihur Y, Pasquier E. Has the time come for metronomics in low-income and middle-income countries? *Lancet Oncol* 2013; 14: e239-48.
15. *Metronomics* Global Health Initiative. En: <http://metronomics.newethicalbusiness.org>; consultado el 22/03/2014.
16. André N. Metronomics in Low-Income and Middle-Income Countries. En: <http://globalonc.org/dr-nicolas-andre-metronomics-in-low-income-and-middle-income-countries/>; consultado el 22/03/2014.