

TRACTAMENTS QUÍMICS I BIOLÒGICS DEL CÀNCER

ALFRED GINER-SOROLLA

Department of Pharmacology and Therapeutics. University of South Florida. USA

RESUM

El text d'aquesta article tracta de la quimioteràpia antineoplàstica. Després d'un breu resum de la història recent sobre la matèria, es fa referència a les dificultats en trobar agents antineoplàstics que siguin eficaços, als fonaments de la teràpia amb fàrmacs i a les possibilitats que ofereix la terapèutica farmacològica actual.

En un segon apartat es fa referència a la resposta de tipus biològic, concretament al paper del sistema immunitari, i a les possibilitats de modificar-la amb finalitats terapèutiques.

La tercera part del text està dedicada a la quimioprofilaxi i la darrera al desenvolupament de nous agents contra el càncer.

MOTS CLAU: *anàlegs de bases (dels àcids nucleics), inhibidors enzimàtics, modificadors de la resposta biològica (BRM), quimioprofilaxi, quimioteràpia antineoplàstica.*

SUMMARY

This article deals with antineoplastic chemotherapy. After a brief resumé of the recent history of the topic, difficulties in finding new efficient antineoplastic agents, the basis of drug therapy and cures offered by present-day pharmacological therapy are mentioned.

The role of the immunological system, and the possibilities of changing it as a therapeutic objective is referred to in the second section.

The third part discusses chemoprophylaxis as the last approach to the development of new anticancer agents.

KEY WORDS: *base analogues, enzymatic inhibitors, biological response modulators (BRM), chemoprophylaxis, antineoplastic chemotherapy.*

INTRODUCCIÓ

En cap altre camp de la biomedicina no es presenta una controvèrsia i una discussió tan acalorades com en el del càncer, tant en relació amb la seva etiologia, com al seu tractament i prevenció. Els estudis que se n'han realitzat en diferents camps, que van de la biologia molecular a l'epidemiologia, tot passant per la bioquímica, la virologia i la terapèutica experimental i clínica, han proporcionat una gran diversitat de punts de vista i d'opinions en relació amb el càncer. Malgrat això, hom ha arribat a un punt d'acord quant al problema de la seva etiologia: el fet que la majoria de casos de càncer humà poden ser atribuïts a factors ambientals (una estimació del 60-90 % del total). Entre aquests factors ambientals, cal considerar, en primer lloc, l'hàbit, o més ben dit addicció, al tabac, i també la dieta alimentària, les radiacions, la contaminació ambiental, l'exposició professional a agents cancerígens, els virus i diferents factors genètics i iatrogènics. Si hom admet aquests fets, es pot deduir que la majoria de casos de càncer serien evitables si hom adoptés les mesures adients, tant a nivell personal, amb un canvi en l'estil de vida, com a nivell públic, amb una legislació adequada. Bo i acceptant que hom pogués aconseguir, durant una generació, l'estricta observança de les normes dietètiques adequades, evitant alhora l'exposició a agents carcinogènics reconeguts, sempre existirà una proporció de casos de càncer causats per agents vírics, genètics o bé indeterminats, cosa que fa imperatiu l'ús de terapèutiques eficaces contra tot tipus de neoplàsia. A més, cal tenir en compte també que la prevenció de càncer és aleatòria, atesa la multiplicat de factors i agents causants que incideixen en l'individu. Per aquest motiu, no gaudeix del reconeixement i agraïment que hom ha donat a la terapèutica. Mentre que, en aquesta última, el nexa tumor maligne-tractament terapèutic és una relació directa i definida, en la prevenció, aquesta connexió no es dóna d'una manera segura i completa. Conseqüentment, hi

ha una necessitat constant d'una investigació encaminada al disseny, aïllament i desenvolupament de nous agents terapèutics per al tractament de tota mena de casos de càncer.

La raó que fa necessària la recerca de nous agents és senzillament el fet que els fàrmacs emprats avui dia en clínica són eficaços únicament en una proporció molt reduïda del total de casos, entre els quals figuren tumors d'incidència rara, com són el coriocarcinoma, el teratoma, certes leucèmies i limfomes i el càncer de la infantesa. Els tipus de càncer de major incidència i malignitat, com ara el de pulmó, mamari, còlon, pròstata i el melanoma, entre d'altres, són rebeccs al tractament quimioteràpic, si bé hom pot trobar una certa prolongació de vida i la pal·liació dels efectes mitjançant un tractament que combini també cirurgia i radiació. Aquests dos tipus de terapèutica, que han estat des de principis de segle en primera línia de tractament, presenten l'inconvenient de no poder evitar la tendència de la majoria dels tumors sòlids a formar metàstasis que envaeixen altres òrgans. Per tant, el tractament quimioteràpic i el més recent, el dels modificadors de la resposta biològica, són, ara per ara, els elements més esperançadors per al control del càncer (Narayanan, 1989).

Hom ha especulat bastant sobre si és la manca de coneixement bàsic del mecanisme de carcinogènesi allò que impedeix un avenç en el tractament del càncer. Si bé és fonamental el coneixement dels processos biològics que condueixen a la transformació de la cèlula normal en neoplàstica, cal reconèixer que, encara que hom arribés a desxifrar el mecanisme íntim de la carcinogènesi, això no pressuposaria que hom hi trobés els remeis adequats. La història de la medicina proporciona nombrosos exemples d'aquesta asserció. Recordem, per exemple, el cas de la tuberculosi. Tot i que hom coneixia a fons la biologia, composició i patologia del bacil de Koch des del final del segle XIX, no va ser fins a la dècada dels cinquanta del present segle que, d'una manera semiempírica i sense basar-se en

cap dels coneixements previs, hom va desenvolupar diversos remeis efectius contra aquesta malaltia.

Quimioteràpia antineoplàstica: fonaments i consecucions

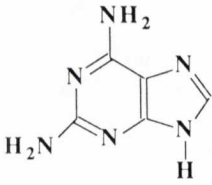
Entre els obstacles que es presenten com a desafiaments per a la investigació de nous agents anticancerígens, hi figuren: 1) la manca de diferències bioquímiques aprofitables que permetin distingir la cèl·lula cancerosa de la normal, i que podrien ser la base d'una terapèutica racional que partís del concepte de «toxicitat selectiva». 2) L'heterogeneïtat que es manifesta en els tumors malignes en tots els aspectes, des dels histològics fins als immunogenètics i de desenvolupament. De fet, existeixen més de sis-cents tipus de càncer humà, amb característiques ben distintes. 3) La dificultat dels fàrmacs antineoplàstics d'arribar als «santuaris» de les cèl·lules canceroses (els llocs del cos on la difusió del fàrmac és impedita). 4) L'aparició del fenomen de resistència, pel qual un agent que era inicialment efectiu, deixa de ser-ho a causa d'un canvi evolutiu del tumor. 5) L'aparició de tumors malignes secundaris en els malalts que sobreviuen al tractament quimioteràpic, i que hom atribueix a l'efecte carcinogènic del fàrmac. Se sap que més del 80 % dels agents anticancerígens emprats en clínica originen tumors en animals d'experimentació. 6) Els efectes tòxics i teratogènics que acompanyen la majoria dels agents antineoplàstics en ús clínic i que fan que, freqüentment, no es pugui realitzar el tractament d'una manera contínua.

Quant a l'estratègia per a la formulació de nous agents, hom troba així mateix desafiaments tan grans com ara la manca de models animals adequats en els quals es pugui, no tan sols determinar l'eficàcia dels nous agents, sinó llur possible extrapolació, en relació amb la toxicitat i la possibilitat de manifestar el fenomen de resistència. Si bé una reduïda proporció dels

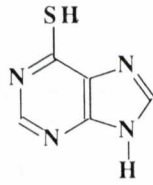
fàrmacs antineoplàstics foren descoberts pel disseny racional i la síntesi anàloga, la majoria han estat desenvolupats per una metodologia semiracional, allò que s'anomena: «empiricisme il·lustrat».

Històricament, la investigació en el camp dels agents antineoplàstics començà a desenvolupar-se durant la Segona Guerra Mundial, amb l'estudi dels efectes del gas asfixiant que havien emprat els alemanys durant la Primera Guerra. Aquest gas, conegut amb el nom d'*iperita*, es tracta d'un compost químic del tipus de les mostasses nitrogenades o sulfurades. Després del conflicte bèl·lic, C. P. Rhoads va publicar els resultats de la recerca dels efectes inhibidors del creixement neoplàstic que presentaven aquests tipus d'agents, que hom emprà en clínica encara avui dia, (Rhoads, 1946).

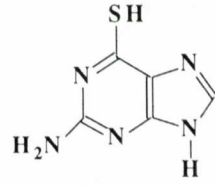
Durant els anys quaranta el National Cancer Institute (NCI) a Bethesda, va emprendre un programa de cribratge, que encara continua, de substàncies de diversa índole química per esbrinar quins grups funcionals i quin tipus de molècules podrien resultar actius contra el creixement neoplàstic en experiments animals. En revisar els resultats obtinguts, hom va notar que, a la fi dels anys quaranta, una gran proporció dels compostos que mostraven una activitat inhibidora de tumors animals era constituïda per derivats de components bàsics dels àcids nucleics (purines, pirimidines). Arran de l'elucidació de l'estructura del DNA, el 1953, hom va començar a deduir que l'origen del creixement neoplàstic devia estar relacionat amb les propietats del DNA com a element rector genètic, i que el càncer devia ser, en última instància, la conseqüència d'un desarranjament en l'estructura del DNA. Hom pot dir, doncs, que l'èxit inicial en la quimioteràpia anticancerosa seria atribuïble a una descoberta empírica i a una altra de racional. A aquestes troballes hom afegí el descobriment que un anàleg a la guanina, la 2,6-diaminopurina (DAP), era incorporat al DNA en animals d'experimentació; això va donar una base més racional i un impuls per a la síntesi de nous derivats de components d'àcids nucleics.



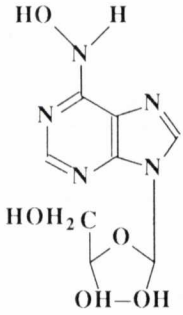
2,6 - Diaminopurina (DAP)



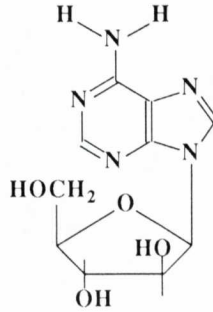
6 - Mercaptopurina



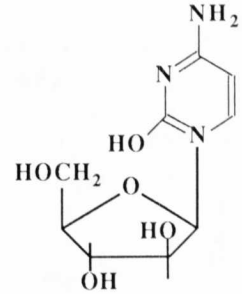
Tioguanina



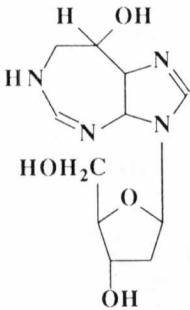
N - 6 - hidroxiaenosina



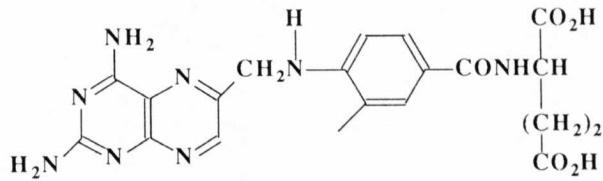
9 - Arabinosil - adenina



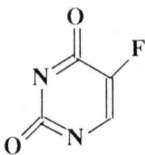
Arabinosilcitosina



Deoxicoformicina (DCF)



Metotrexat (MTX)



5 - Fluorouracil (5Fu)

FIGURA 1. Compostos antineoplàstics derivats de bases del DNA.

(Bendich *et al.*, 1950). Aquest agent (DAP), que fou el primer fàrmac amb activitat contra la leucèmia, va resultar inadequat per a l'ús clínic a causa de la seva toxicitat. Aquest compost actua per acció antimetabòlita, i cal mencionar els anàlegs a purines que han destacat com a agents antimetabòlits de primera línia en ús clínic, com ara la 6-mercaptapurina (purinethiol) (Elion i Hitchings, 1963), la 6-tioguanina i també els agents antifòlics, com el metotrexat o ametofterina (Karnovsky, 1960).

En la biosíntesi dels àcids nucleics, l'uracil ha d'ésser metilat a la posició C-5 per donar lloc a la timina, que n'és un dels elements bàsics. Això va conduir al disseny racional de diversos compostos anàlegs a la timina, entre els quals destaca el 5-fluorouracil (Heidelberg, 1973), que és un dels fàrmacs més usats avui dia, en especial contra càncer de còlon. En aquest cas, la substitució d'un àtom d'hidrogen en la posició 5-C de l'uracil per un de fluor, puix que aquest té un volum atòmic similar al del grup metil (el pes molecular del metil és 15; l'atòmic del fluor, 17), és un exemple de substitució que origina una molècula amb activitat d'anti-metabòlit. Altres substitucions en el nucli dels heterocíclics components bàsics dels àcids nucleics són el de l'àtom de sofre per l'OH, en la hipoxantina (o NH₂) de l'adenina, que dona la 6-mercaptapurina; igualment, la introducció d'un oxigen en l'adenina al C-6, dona lloc a un antimetabòlit, la 6-N-hidroxiadenina. Fora del nucli, en la meitat de ribosa, hom troba, com a exemple de disseny racional, l'arabi-nosilcitosina (ara-C), en la qual la inserció a posició *trans* del grup C'-2 hidroxil, en lloc de la configuració *cis* de la ribosa (component natural de l'àcid nucleic), converteix aquest producte natural en un agent antineoplàstic eficaç (Livingstone i Carter, 1970).

Els inhibidors enzimàtics s'ajusten al concepte d'antimetabòlits com una nova modalitat d'agents anticancerígens; es tracta de compostos que són dissenyats per encaixar exactament en el lloc actiu de l'enzim diana. Com a exemple d'aquest tipus d'agents, hi ha la tetrahidouridina, com a inhibidor de la

citidinasaminasa. Aquest enzim posseeix la propietat d'hidrolitzar el grup amino en el C-6 de la citosina, i convertir-la en uracil, i com a conseqüència, causa la desactivació de l'agent, ja que la molècula d'uracil no té cap acció antineoplàstica. D'una manera similar actua un inhibidor de l'adenosinasaminasa, la desoxicoformicina (DCF) (LePage *et al.*, 1976); no tan sols inhibeix la transformació de la funció NH₂ en OH, hidrolitzant molècules actives com ara l'arabinosil adenina i la N-6-hidroxiadenosina (Giner-Sorolla, 1984), sinó que, com a antimetabòlit, el DCF és un agent antileucèmic, usat en clínica.

Terapèutica antineoplàstica per modificació de la resposta biològica

L'ús dels modificadors de la resposta biològica (BRM) en el tractament clínic de càncer, estratègia que s'ha anat desenvolupant en els últims anys, pot molt bé constituir una terapèutica alternativa o addicional a les establertes de cirurgia, radiació i quimioteràpia. Hom ha definit aquests agents com a «substàncies o mètodes que modifiquen la relació entre tumor i hoste, tot alterant la resposta biològica de l'hoste a les cèl·lules neoplàstiques, amb efectes terapèutics». Els BRM comprenen, en un primer grup, agents naturals o sintètics, incloent-hi els obtinguts per enginyeria genètica i que exerceixen llur activitat estimulants la resistència de l'hoste, el qual augmenta els mecanismes que controlen el creixement del tumor. En un segon grup, s'inclouen els productes cel·lulars que actuen directament inhibint el creixement del tumor. Els agents immunomoduladors del primer grup exerceixen llur activitat mitjançant l'activació o la restauració dels mecanismes immunològics que participen en la resistència al creixement del tumor i al desenvolupament de metastasis. Entre aquest tipus d'agents hi ha compostos sintètics, com ara certs derivats de

nucleòtids anàlegs a components d'àcids nucleics, que actualment són objecte d'investigació en el nostre laboratori, els quals posseeixen una activitat estimulant i proliferant dels elements cel·lulars de defensa contra la invasió de càncer i virus (Giner-Sorolla, i Hadden, 1987). Hom inclou també en aquest grup antígens tumorals, anticossos i citoquines. En el segon grup de BRM, els d'acció directa contra les cèl·lules neoplàstiques, hi figuren també els anticossos i citoquines que actuen, bé per efecte citotòxic directe (anticossos, factor necròtic de tumors, citoquines), o bé disminuint l'estat de transformació, és a dir, el nivell de «malignitat» d'un tumor. També és característica dels BRM d'aquesta categoria la capacitat d'augmentar la diferenciació de les cèl·lules canceroses d'una manera òptima a un estadi de no-proliferaçió, de tal manera que llur potencial de creixement incontrolat i de metàstasi es mostra reduït. Entre aquests agents hi ha els retinoides, que figuren entre els més prometedors quimioprolifàctics, i els interferons.

Dintre de l'estratègia dels BRM, cal considerar especialment la immunoteràpia. Si bé els primers projectes van ser decebedors i hom hi va trobar defectes, tot i aquest pessimisme inicial, hom pot esperar que noves metodologies arribaran a produir resultats positius quant al tractament «pro-hoste», és a dir, l'estimulació de les defenses pròpies del cos contra el càncer i virus. L'existència d'una resposta immune contra el càncer és un fet conegut, com ho evidencia la regressió que experimenten —si bé molt rarament— alguns casos de càncer, sense l'ajut de cap tractament. La resposta immune contra la invasió neoplàstica, si bé és molt més reduïda que la que s'observa en infeccions bacterianes, obre, tanmateix, una possibilitat de terapèutica. Entre les terapèutiques que hom ha desenvolupat recentment hi ha la metodologia de la immunoteràpia adoptiva, també coneguda com a terapèutica de transferència cel·lular. Consisteix, fonamentalment, a extraure cèl·lules del sistema immune del pacient, manipular-les *in vitro* mitjançant l'ús d'interleucina-2, per ac-

tivar-les, i introduir-les novament en el pacient, amb la finalitat d'un millor atac davant la invasió tumoral. Aquesta tècnica, introduïda per S. Rosenberg de l'NCI, si bé és molt complexa i costosa, sembla que ha obert un nou camp en les diverses modalitats terapèutiques.

Avaluació de la quimioprofilaxi en el càncer

Atès que la majoria dels casos de càncer humà es deuen a factors ambientals, dietètics i d'estil de vida, és lògic que les mesures de prevenció puguin arribar a disminuir-ne considerablement la incidència. Hom ha ja discutit abans el caràcter aleatori de la prevenció; tanmateix, recentment hom ha volgut destacar les possibilitats de la quimioprofilaxi com a factor addicional a les recomanacions de canvi en l'estil de vida, tant pel que fa a la supressió de certes addiccions (tabaquisme, alcoholisme) com a l'excés de certs aliments. La quimioprofilaxi es defineix com l'administració d'agents químics que prevenen l'inici i l'estimulació —els dos esdeveniments que caracteritzen la inducció del càncer— causats per carcinògens. Es coneixen més de cinc-cents compostos que mostren una acció preventiva del càncer en experimentació animal. El National Cancer Institute dels EUA ha emprès un projecte per a la identificació dels agents que han demostrat llur eficàcia en la prevenció de la carcinogènesi en animals o que, a partir dels estudis epidemiològics, hom pot considerar que posseeixen una elevada probabilitat de prevenir el càncer. D'aquest projecte primari experimental, hom passa als assaigs clínics dels agents potencials quimiopreventius. Un dels descobriments més destacats del present segle ha estat la identificació de nombrosos compostos, tant d'origen exogen com endogen, que produeixen càncer, i que es presenten en productes industrials alimentaris i farmacèutics. És d'una gran transcendència l'estudi que s'està desenvolupant sobre la identificació d'agents que puguin blocar tant l'inici com l'estimulació de l'efecte de les substàncies químiques que indueixen el càncer (Wattenberg, 1985).

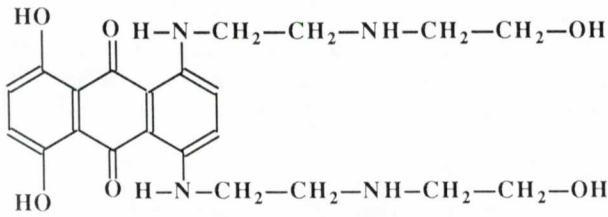
La prevenció de l'aparició de tumors en poblacions o individus amb factor de risc és un cas de terapèutica positiva i actua d'una manera contrària a la terapèutica usual, que és negativa en el sentit que allò que fa és reparar el dany ja causat. La prevenció presenta l'avantatge de la seva innocuïtat, si bé encara pateix la incertesa del caràcter aleatori que abans hom ha esmentat. En tot cas, cal fer referència a aquesta estratègia innovadora, que s'ha anat desenvolupant principalment en la dècada dels vuitanta.

En el cribratge fet entre els productes industrials o en substàncies naturals per detectar-hi agents carcinogènics, hom troba a faltar a vegades una relació entre l'efecte en animals i els resultats epidemiològics. La mateixa cosa ocorre en els assaigs de cribratge per a la detecció d'agents antineoplàstics potencials. Així mateix, en el cas de substàncies potencialment quimioprolifèctiques, és característica la incertesa de l'extrapolació dels resultats experimentals amb llur possible aplicació. Amb tot això, els diferents assaigs clínics empresos no es basen tan sols en principis fonamentals (com són el coneixement de l'acció de compostos reductors que inhibeixen l'oxidació d'hidrocarburs policíclics aromàtics a diols, que són el carcinogen immediat), sinó que tenen en compte també els resultats del cribratge previ en animals. Actualment, dels cinc-cents compostos que es troben en la bibliografia com a inhibidors dels efectes carcinogènics de diversos agents en animals, hom n'ha compilat una llista de cinquanta, considerats com a candidats més prometedors. D'aquests cinquanta, hom n'ha escollit, perquè la Divisió de Quimioprevenció de l'NCI els assagés clínicament, el β -carotè, l'àcid ascòrbic, la vitamina E, el calci, el retinol, l'àcid 13-*cis*-retinoic i el seleni, entre els productes naturals i el 4HPR (un derivat de la retinamida), com a sintètic. Tots ells s'utilitzen en estudis de prevenció del càncer de còlon. En contrast amb els assaigs de quimioteràpia, on els resultats s'obtenen d'una manera relativament ràpida, els de quimioprolifèctics hauran d'esperar un període ben prolongat, probablement tota la

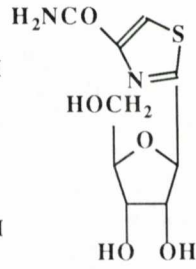
vida dels individus tractats. No és possible proposar al públic en general la utilització dels esmentats quimioprolifèctics, atès que cal fer un seguiment rigorós dels assaigs per poder-ne treure conclusions i directrius. (Wattenberg, 1985).

Desenvolupament de nous agents contra el càncer

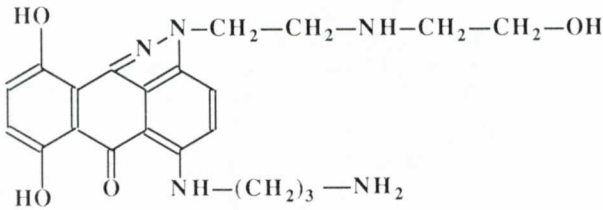
El disseny, la síntesi o l'aïllament de nous fàrmacs contra el càncer és una empresa costosa i de gestació prolongada. Cal tenir en compte que hom ha de realitzar la síntesi i el cribratge de vint mil a trenta mil substàncies per desenvolupar-ne una d'utilització clínica; un procés que, en cada cas, comporta entre vuit i deu anys d'assaigs experimentals, farmacològics preclínic i clínics, amb un cost de cinquanta a cent milions de dòlars. Per tant, és un tipus d'empresa que, als EUA, tan sols poden realitzar les grans companyies farmacèutiques o el Govern federal. Tant l'NCI com diversos laboratoris farmacèutics estan investigant actualment diverses noves línies de substàncies químiques potencialment inhibidores del creixement neoplàstic, que, en assaigs *in vitro*, han mostrat un elevat índex terapèutic. El cribratge es duu a terme emprant models animals als quals hom transplanta un tumor; hom els administra, a diferents dosis, la substància a experimentar i hom relaciona l'efecte obtingut en regressió dels tumors comparats amb controls d'animals, amb el tumor transplantat sense tractament. Una vegada hom n'ha determinat la potència, la substància química passa als assaigs clínics, que constitueixen la fase I, en la qual hom determina la dosi màxima tolerada per un grup de vint pacients. La fase següent, II, serveix per avaluar-ne l'efecte amb la dosi màxima tolerada en grups de vint malalts amb el tipus de càncer adequat a la composició i els efectes del nou agent. Finalment, en la fase III, hom realitza assaigs clínics aleatoris, que serveixen per comparar l'efecte del nou medicament amb l'obtingut amb el tractament usual en pacients afectats pel mateix tipus de càncer.



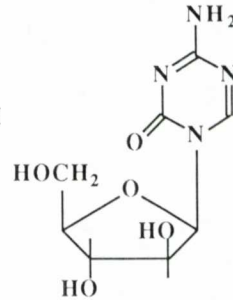
Mitoxantrone (DHAQ)



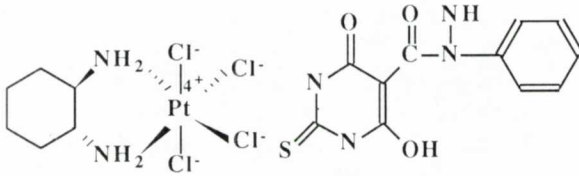
Tiazofurin



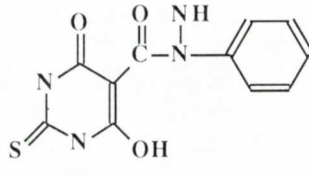
Anthrapyrazole



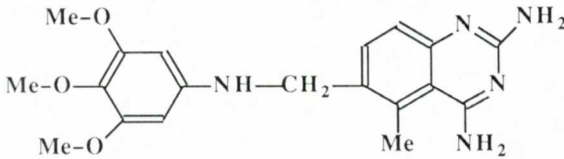
ARA - AC



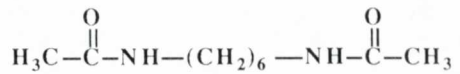
Tetraplatin



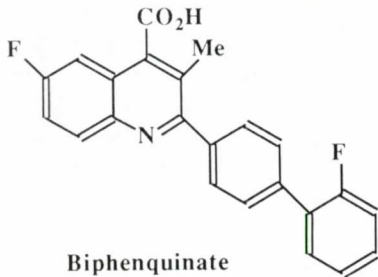
Merbarone



Trimetrexate



Hexamethylbisacetamide (HMBA)



Biphenquate

FIGURA 2. Nous agents antineoplàstics en desenvolupament a l'NCI (Narayan, 89).

L'anàlisi de la relació estructura activitat és un criteri utilitzat per l'NCI per decidir quines substàncies químiques poden tenir acció inhibidora del creixement neoplàstic. Es basa en la gran quantitat de dades que l'NCI posseeix en l'arxiu químic-biològic; a partir d'aquestes dades hom determina l'amplitud del cribratge de les substàncies que hom proposa com a agents potencials contra el càncer. Els assaigs són duts a terme en rossegadors als quals hom transplanta leucèmia (P388) i, mitjançant sistemes informàtics, hom realitza i analitza les proves amb rapidesa. Entre els nous tipus de compostos que hom està assajant actualment, hom ha detectat, com a agents potencials, els que es mostren en la figura 2. La diversitat estructural d'aquesta llista parcial dels agents proposats com a potencials antineoplàstics indica la complexitat i varietat de punts d'atac i les possibilitats estructurals (vegeu la fig. 2). Entre ells, la tiazofurina, la merbarona i l'ara-AC contenen nuclis heterocíclics afins als components bàsics dels àcids nucleics; el tetraplatí, per la seva major solubilitat, és superior als compostos de platí coneguts. El trimetrexat és semblant en estructura al antifòlic metrotexat, amb la peculiaritat que conté tres grups metoxi, funcions que es presenten freqüentment en antibiòtics i que proporciona especials propietats farmacològiques de liposolubilitat i d'activació biològica. Tant aquests compostos com els altres de la figura 2, estan en estadis avançats d'assaig clínic. Cal mencionar particularment la HMBA, hexametilbisacetamida, que pertany a un grup de substàncies de composició variada que posseeixen la propietat d'actuar sobre les cèl·lules malignes induint-hi un procés de diferenciació, mitjançant el qual la cèl·lula perd la característica de malignitat (Markert, 1968). Teòricament, aquest tipus de terapèutica podria fer regressar la cèl·lula neoplàstica a una de diferenciada. A més, experimentalment hom ha obtingut, en certs tipus de tumors animals, resultats positius amb l'ús d'agents inductors de diferenciació, el primer dels quals fou el sulfòxid de dimetil (DMSO) (Friend, *et al.*, 1971). Fins ara, però,

hom no ha aconseguit cap resultat positiu en els assaigs clínics fets amb substàncies que indueixen la diferenciació de les cèl·lules canceroses.

Durant les últimes dècades hom ha realitzat, sens dubte, un progrés considerable en relació amb el tractament del càncer. La combinació de cirurgia, radiació, quimioteràpia i, recentment, l'ús de les tècniques de modificació de la resposta biològica ha afavorit la supervivència d'un bon percentatge de pacients de càncer. Si hom considera que, de cada sis persones, una serà afectada per la malaltia, i que, de cada sis malalts, cinc no la superaran, hom pot veure que resta encara un llarg camí per arribar a aconseguir el control del càncer. Tanmateix, l'existència avui dia als Estats Units de més de tres milions de persones que han superat la malaltia és un fet alentador. Hom preveu que, amb l'ús de noves terapèutiques i amb la implantació de mesures preventives i de quimioprofilaxi, hom podria aconseguir de disminuir la incidència i la mortalitat de càncer en una generació en més del 50 %, cosa que constitueix un estímul per a l'acció i un motiu d'esperança.

BIBLIOGRAFIA

- BENDICH, A., S. S. FURST i G. B. BROWN. 1950. *J. Biol. Chem.* **185**: 432.
- ELION, G. B. i G. H. HITCHINGS. 1963. *Advances in Chemotherapy*. Vol. 2. (P. Goldin *et al.* Eds). Academic. Nova York. p. 129.
- FRIEND, C., W. SCHER, J. G. HOLLAND i T. SATO. 1971. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, **68**: 378.
- GINER-SOROLLA, A. 1984. The polyvalent properties of purine derivatives, *EOS Riv. Immunol-Immunofarm.* **4**: 129.
- GINER-SOROLLA, A. i J. W. HADDEN. 1987. The development of 9-substituted purines as immunomodulators. *The role of pharmacology in pediatric oncology*. (D. Polack *et al.* Eds). Nijhoff, Dordrecht. p. 275.
- HEIDELBERGER, C. 1973. *Cancer Medicine*. (J. Holland i E. Frei Eds). Philadelphia, p. 768.
- HERBERMAN, R. B. 1989. The evaluation of biological response modifiers. *New directions in cancer treatment*. (I. Magrath, Ed.). Springer. Berlin, p. 281.
- KARNOVSKY, D. 1960. *Cancer*, **18**: 157.
- LEPAGE, G. A., L. S. WORTH i A. P. KIMBALL. 1976. *Cancer Res.* **36**: 1481.

- LIVINGSTONE, R. B. i S. K. CARTER. 1970. Single agents in cancer chemotherapy. Plenum. New York.
- MARKERT, C. L. 1968. **Cancer Res.** 28:1908.
- NARAYANAN, V. 1989. Development of new anticancer agents. **New directions in cancer treatment.** (I. Magrath. Ed). Springer, Berlin. p. 227.
- RHOADS, C. P. 1946. Nitrogen mustards in the treatment of neoplastic diseases: oficial statement. **J. Amer. Med. Assoc.** 131: 656.
- WATTENBERG, L. W. 1985. Chemoprevention of cancer. **Cancer Res.** 45: 1.