

Fármacos antineoplásicos (I)

Revisión

Esta es la primera parte de una revisión completa del arsenal farmacoterapéutico disponible para el tratamiento de las neoplasias. Tras clasificar los distintos medicamentos que lo integran, las autoras abordan la descripción del primer grupo: los antineoplásicos que actúan sobre el ADN.

JUANA BENEDÍ, Prof. Titular de Farmacología. Facultad de Farmacia. UCM
M. ÁNGELES GÓMEZ DEL RÍO. Licenciada en Farmacia

El concepto de cáncer o neoplasia abarca un conjunto de enfermedades con etiología, historia natural, pronóstico y tratamiento específicos que tienen en común un crecimiento celular del organismo indiscriminado, autónomo, y con capacidad de metástasis. Hay cerca de 200 tipos diferentes de cáncer, que afectan a cuatro de cada 10 personas en algún momento de su vida, por lo que no es fácil hallar un tratamiento eficaz para el cáncer de una persona en particular. La quimioterapia antineoplásica (con citostáticos) agrupa diversos fármacos que actúan sobre las células tumorales de forma característica, inhibiendo el crecimiento celular, y se diferencian de otros tratamientos por su mecanismo de acción.

El cáncer se encuentra entre las causas de mayor mortalidad, junto con las enfermedades cardiovasculares, y su incidencia se ha incrementado en los últimos cincuenta años. Por ello, en el estudio de la farmacología es fundamental conocer el tratamiento de estos procesos patológicos.

Conceptos básicos en el tratamiento antineoplásico

El cáncer se caracteriza por un crecimiento celular anómalo y continuado que escapa a los mecanismos de control del organismo y presenta una tendencia a la invasión y la metástasis. Se alteran principalmente las vías de transducción de señales mitógenas, el ciclo celular y los mecanismos de muerte celular programada o apoptosis.

Los diferentes fármacos antineoplásicos pueden actuar sobre una o varias fases del ciclo celular o sobre los mecanismos de control de la proliferación celular. La respuesta obtenida se relaciona directamente con la capacidad proliferativa de la célula, que está determinada por el tiempo de duplicación del tumor. En general, a mayor proliferación se prevé una mayor respuesta al tratamiento citostático. En la evolución del cáncer se van produciendo nuevas alteraciones genéticas que provocan una heterogeneidad celular y, por tanto, unas propiedades

bioquímicas, un tiempo de duplicación y una respuesta al tratamiento antitumoral diferentes. Estos mecanismos están estrechamente ligados a la aparición de resistencias.

Las enfermedades neoplásicas se deben tratar con la máxima dosis tolerable para producir el mayor porcentaje de muerte celular posible. El tratamiento debe realizarse de forma secuencial, en ciclos, con el fin de optimizar el resultado y permitir la recuperación de los tejidos sanos. En general, se deben administrar al menos dos fármacos que actúen sobre diferentes dianas terapéuticas y sin toxicidad cruzada. De este modo se reduce la toxicidad, se aumenta la eficacia sobre el tumor y disminuyen las posibilidades de que aparezcan resistencias.

Antineoplásicos que actúan sobre el ADN

En esta primera parte de la revisión de los antineoplásicos consideraremos el primer grupo de la clasificación.

Alquilantes

Estos fármacos, los más utilizados en quimioterapia antineoplásica, lesionan el ADN e interfieren en la replicación celular. Provocan su acción citotóxica mediante la formación de enlaces covalentes entre sus grupos alquilo y diversas moléculas nucleófilas presentes en las células, especialmente las bases nitrogenadas del ADN. De este modo, bloquean la replicación del ADN celular y la transcripción del ARN y, por tanto, la mitosis y la síntesis de prote-

Clasificación de los antineoplásicos

Un mismo fármaco puede tener más de un modo de acción sobre la célula tumoral, aunque habitualmente predomina uno de ellos. La clasificación que se utiliza actualmente se basa en la diana o punto de acción del antineoplásico:

- Antineoplásicos que actúan sobre el ADN:
 - Agentes alquilantes
 - Antibióticos: antraciclinas y análogos
 - Antimetabolitos
 - Derivados del platino
 - Derivados de camptotecinas
- Antineoplásicos que actúan sobre la mitosis sin afectar al ADN:
 - Antineoplásicos de origen vegetal
- Antineoplásicos que actúan sobre factores extracelulares de división celular:
 - Antagonistas de estrógenos
 - Antagonistas de andrógenos
 - Progestágenos
 - Interferones
 - Análogos de la LHRH
- Antineoplásicos que actúan sobre el sistema inmunitario: -
 - Factor de necrosis tumoral, interleucinas, anticuerpos monoclonales, vacunas BCG



inas. Ejercen su acción durante todo el ciclo celular, pero son más activos sobre las células en rápida división.

Los fármacos de este grupo tienen en común la toxicidad aguda ocasionada en la médula ósea en forma de mielosupresión e inmunosupresión. Además, afectan a la gametogénesis y pueden causar esterilidad masculina permanente; en las mujeres, pueden reducir el período reproductivo con el inicio de una menopausia prematura. También se asocian a un incremento notable de la incidencia de la leucemia aguda no linfocítica, sobre todo cuando se combinan con radioterapia extensa.

Los agentes alquilantes se pueden dividir en tres grupos: alquilantes clásicos (ciclofosfamida, clorambucilo, ifosfamida, melfalán, trofosfamida), nitrosoureas (carmustina, estramusti-

na, fotemustina) y tetrazinas (dacarbacina, temozolomida).

Ciclofosfamida. Es el agente alquilante más utilizado. Se trata de una molécula inactiva que requiere activación hepática, con la que da lugar a la fosforamida, que es el principal metabolito activo. Por ello se puede administrar por vía oral y no es vesicante cuando se administra por vía intravenosa. Sus principales efectos tóxicos son: mielosupresión, alopecia, náuseas y vómitos. También puede causar cistitis hemorrágica por la acción de algunos de sus metabolitos, como la acroleína, sobre el epitelio de la vejiga; una ingesta elevada de líquidos durante 24 o 48 horas puede evitar esta complicación. Es un fármaco muy utilizado en oncología y forma parte de los esquemas de poliquimioterapia,

ya que se ha demostrado su actividad en diversas neoplasias (leucemias, linfomas, cáncer de mama, cáncer de ovario y sarcomas). También forma parte de los principales regímenes de inducción previos al trasplante de médula ósea.

Ifosfamida. La ifosfamida es un fármaco análogo a la ciclofosfamida, pero requiere dosis más altas para conseguir el mismo efecto antitumoral. Se administra exclusivamente por vía intravenosa, siempre con una hidratación adecuada y mesna como medidas profilácticas.

Clorambucilo. El clorambucilo es estable en solución acuosa, por lo que se absorbe casi en su totalidad después de la administración oral. Se metaboliza en el hígado y presenta el metabolito

con acción alquilante PAAM (mostaza del ácido fenilacético). Los efectos adversos son infrecuentes, a excepción de la supresión medular. Sin embargo, puede causar una erupción generalizada grave que evolucione en un síndrome de Stevens-Johnson o una necrólisis epidérmica tóxica. En caso de erupción, el tratamiento posterior con clorambucilo está contraindicado. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, los linfomas no hodgkinianos y la macroglobulinemia (primaria) de Waldenström.

Busulfán. Es un agente alquilante bifuncional de tipo éster que interfiere en la replicación del ADN y actúa sobre los precursores de la sangre prolongando su aumento de forma prolongada. Puede causar complicaciones como la fibrosis pulmonar y suprarrenal, así como infertilidad. Se ha empleado en la fase crónica de la leucemia mieloide, pero actualmente se utiliza sólo en algunos regímenes de quimioterapia de inducción en el trasplante de médula ósea.

Melfalán. El melfalán se desarrolló pensando en el tratamiento del melanoma, por actuar de forma selectiva sobre las células tumorales que emplean de forma activa tirosina. Sin embargo, en esta neoplasia ha mostrado escasa actividad. Actualmente, su principal indicación es el mieloma múltiple y ha demostrado su eficacia, a dosis convencionales, en el carcinoma de ovario y en los linfomas, y a dosis altas, en el carcinoma de mama y en la leucemia aguda mieloide.

Carmustina. La mayoría de los fármacos del grupo de las nitrosureas ha caído en desuso y ha sido sustituido por otros agentes alquilantes. La carmustina se comercializa en una nueva presentación para la administración de implantes intralesionales en el acto quirúrgico después de la resección tumoral. Se ha mostrado eficaz en el tratamiento complementario de las recidivas de gliomas extirpados.

Dacarbacina y temozolomida. Son agentes alquilantes del grupo de las tetrazinas. Se trata de moléculas pequeñas diseñadas para liberar químicamente durante su degradación un ión diazóxido altamente reactivo, capaz

de alquilar el ADN celular. Al igual que con otros alquilantes, la toxicidad principal es la mielosupresión, aunque también causan náuseas y vómitos. Están indicadas en la enfermedad de Hodgkin y el melanoma maligno metastático.

Antibióticos citotóxicos

Son sustancias naturales producidas fundamentalmente por hongos capaces de alterar el crecimiento de otras células vivas.

Bleomicina. La bleomicina pertenece al grupo de citostáticos polipéptidicos y se obtiene de una cepa de *Streptomyces verticillus*. Se une al ADN y forma enlaces con el cobre y el hierro (por reacciones de quelación). Esta unión actúa como un catalizador que reduce el oxígeno y genera radicales libres que actúan sobre el ADN, rompiendo cadenas simples o dobles. Es muy soluble en agua y se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, etc. Se metaboliza por hidrolasas en todos los tejidos excepto en los que carecen de esa enzima, como el tejido pulmonar y la piel.

Los efectos adversos más frecuentes son la aparición de fiebre en las 48 h siguientes a su administración. La toxicidad principal y específica es la inducción de fibrosis pulmonar, de patología desconocida, pero también se ha descrito toxicidad cutánea (eritema, descamación de la piel e hiperpigmentación). La bleomicina se utiliza en el tratamiento de tumores germinales, linfomas y carcinomas de cabeza, cuello, laringe y tracto genitourinario.

Antraciclinas. Las antraciclinas son sustancias coloreadas producidas por el hongo *Streptomyces* y con un mecanismo de acción múltiple. La molécula de antraciclina se intercala entre las bases del ADN y produce alteraciones de la replicación y la transcripción proteica. Además, estos compuestos provocan una inhibición de la topoisomerasa tipo II, enzima que mantiene la estructura terciaria del ADN, lo que da lugar a la rotura del ADN y la alteración de los procesos de reparación (muerte celular). Finalmente, producen una alteración de la membrana celular uniéndose a proteínas específicas, como la cardiolíplina, que

dan lugar a la producción de radicales libres, causantes de la cardiotoxicidad de estos compuestos.

Las antraciclinas se distribuyen por todo el organismo pero no pasan al sistema nervioso central. La mayor parte del metabolismo es hepático, por lo que se debe modificar la dosis de administración en caso de insuficiencia hepática. La toxicidad limitante de dosis es la cardíaca, que puede ser aguda o crónica. La aguda es independiente de la dosis administrada y se presenta con la primera dosis en horas o días. En cambio, la toxicidad cardíaca crónica depende de la dosis total acumulada.

Doxorubicina. La doxorubicina o adriamicina es el antibiótico antraciclínico más utilizado. Está indicado en leucemias agudas; carcinoma de mama, vejiga, ovario y tiroides; neuroblastoma; tumor de Wilm; linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos, sarcomas de tejidos blandos y osteosarcoma. La doxorubicina también desempeña un papel paliativo en el tratamiento de otras neoplasias. Los efectos tóxicos principales son: mielosupresión, alopecia, náuseas, vómitos y miocardiopatía relacionada con la dosis. También es vesicante y puede causar ulceración cutánea grave con la extravasación. Con la dosis máxima recomendada (550 mg/m²), pocos pacientes presentarían cardiotoxicidad.

Las adriamicinas liposomales se han introducido recientemente en la práctica clínica. Su menor volumen de distribución y sus menores concentraciones plasmáticas estacionarias favorecen la administración de dosis más pequeñas con vida media más larga y mejor perfil de seguridad. Se han utilizado con éxito en el sarcoma de Kaposi y en el cáncer de ovario y mama.

Daunorubicina. Se utiliza en las leucemias agudas. Su toxicidad es similar a la de la doxorubicina. La dosis máxima recomendada es de 600 mg/m² y es un fármaco ampliamente utilizado en las leucemias agudas.

4-epirubicina. Presenta menor cardiotoxicidad. Pueden alcanzarse dosis máximas de 850 mg/m². Es eficaz en numerosas neoplasias: cáncer de mama, de ovario, cáncer microcítico de pulmón, linfomas, sarcomas, etc.

Actinomicina D. Es un fármaco aislado de *Streptomyces parvulus*. Tiene un mecanismo de acción dependiente de la intercalación del fármaco entre las dos cadenas del ADN, con lo que se impide la replicación correcta (a dosis altas) y se altera la síntesis del ARN (a dosis altas y bajas). Su toxicidad es similar a la de la doxorubicina; destacan las alteraciones gastrointestinales, hematológicas y dérmicas, pero no es cardiotoxico. Se utiliza para el tratamiento de tumores de rápida proliferación, fundamentalmente infantiles: tumores trofoblásticos, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing y rhabdomyosarcoma.

Antimetabolitos

Estos fármacos tienen una estructura similar a la de los componentes del metabolismo intermediario celular, de modo que interfieren en su metabolismo y en concreto en la síntesis de ácidos nucleicos. Ejercen su acción principalmente sobre tumores en rápido crecimiento.

Análogos de pirimidinas. Constituyen un grupo farmacológico muy importante en el tratamiento antineoplásico, con actividad de amplio espectro.

La citarabina o Ara-C es un análogo de la histidina y la desoxicitidina. Produce inhibición de la ADN polimerasa y también puede causar efectos directos sobre diversas quinasas ácidas y ejercer un efecto citotóxico directo sobre ácidos nucleicos. Actúa sobre células en rápida proliferación.

La citarabina se metaboliza mediante la histidina desaminasa, que es muy abundante en el hígado. Se utiliza para el tratamiento de la leucemia aguda mieloide y los niños pueden tolerar dosis altas mejor que los adultos. También está indicada en la fase blástica de la leucemia mieloide crónica, la leucemia meníngea, la eritroleucemia y los linfomas no hodgkinianos. No es útil en los tumores sólidos. Sus efectos dependen mucho de la pauta de administración. Produce mielosupresión, mucositis, vómitos, síndrome pseudogripal y, a dosis altas, neurotoxicidad central.

El 5-fluorouracilo (5-FU) es una pirimidina fluorada que actúa por inhibición competitiva de la timidilato sintetasa, desplazando el sustrato na-

tural y bloqueando la síntesis de timidilato. Además, se incorpora al ARN y al ADN, y altera su función. Puede utilizarse junto con ácido fólico para formar un complejo terciario más estable y aumentar así el bloqueo de la enzima, con lo que se incrementa también el efecto citotóxico del 5-FU.

Produce mielosupresión y el síndrome palmo-plantar (eritema y descamación dolorosa de manos y pies). Cuando su acción se ve modificada por otros fármacos (como el folinato cálcico), su perfil de toxicidad puede alterarse; la mucositis y la diarrea pueden ser problemas importantes. También puede producir neurotoxicidad central, sobre todo en forma de síndrome cerebeloso. La toxicidad cardiología es independiente de la dosis.

Se utiliza principalmente para el tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal, el cáncer gástrico y el de mama. En infusión continua también se emplea en el tratamiento de primera línea de neoplasias de cabeza y cuello, y de diversos tumores gastrointestinales. Es también eficaz en el cáncer de páncreas, ovario y endometrio, así como en tumores hepáticos.

El tegafur y el tegafur más uracilo son análogos al 5-FU. El tegafur es un profármaco que se convierte en 5-FU mediante la enzima timidilato fosforilasa, que se encuentra en concentraciones más altas en el tejido tumoral que en el sano. Una vez metabolizado a 5-FU, su acción es similar.

El uracilo no tiene efectos citotóxicos cuando se administra de forma aislada, pero en combinación con el tegafur inhibe la enzima encargada de catabolizar el 5-FU, que también tiene concentraciones más altas en el tejido tumoral que en el sano.

La capecitabina es un profármaco oral del 5-FU de comercialización más reciente. Causa eritrodismesia palmo-plantar y mielosupresión con mayor frecuencia que otros compuestos del mismo grupo. Está indicado en el cáncer colorrectal y el cáncer de mama metastáticos.

Análogos de purinas. La 6-mercaptopurina es un falso metabolito de la hipoxantina que compite con los sustratos de enzimas responsables del paso del ácido inosínico a adenina y xantina. Se utiliza con frecuencia en el tratamiento de leucemias y linfomas no

Hodgkin, pero es ineficaz en tumores sólidos.

La azatioprina es un precursor de liberación mantenida de la mercaptopurina, pero se utiliza fundamentalmente como inmunosupresor. Se puede administrar por vía oral y los efectos tóxicos más característicos son hematológicos, gastrointestinales y hepáticos.

La 6-tioguanina tiene indicaciones similares a las de la mercaptopurina, pero un mejor perfil de toxicidad en los pacientes con afectación hepática.

El alopurinol es un análogo de la hipoxantina que no tiene efecto antitumoral, pero se utiliza en oncología para evitar el síndrome de lisis tumoral en pacientes que presentan tumores de gran volumen y rápido crecimiento, y van a comenzar un tratamiento con quimioterapia.

Análogos de adenosina. La fludarabina es un fármaco que inhibe la ADN polimerasa y la ribonucleótido reductasa. Es activo sobre linfocitos y produce una activación de la apoptosis. Se utiliza en trastornos linfoproliferativos. Se administra en esquemas de 3-5 días. Puede provocar mielosupresión e inmunosupresión. Produce asenia como efecto secundario, y fiebre en el 20-30% de los pacientes.

La pentostatina se obtiene a partir de *Streptomyces antibioticus*. Eleva los depósitos de ATP, con lo que se reducen las reservas de otros desoxinucleótidos. Es activo en leucemias agudas de linfocitos T, leucemias crónicas y tricoleucemias. Puede causar alteraciones del sistema nervioso central, alteraciones de la función renal, conjuntivitis, etc.

Antifolatos. Son compuestos análogos del ácido fólico. El metotrexato tiene una gran semejanza estructural con el ácido dihidrofólico. Se une a la dihidrofolato reductasa, con lo que inhibe el paso de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Este último actúa como donante de grupos monocarbonados para la síntesis de purinas y pirimidinas y, por tanto, de los ácidos nucleicos.

Su actividad antitumoral es de muy amplio espectro. Se utiliza para tratar diferentes neoplasias y desempeña un papel importante como adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama. Como el fluorouracilo, el metotrexato

es mielotóxico, pero las náuseas y los vómitos son mínimos. También produce mucositis. La alteración renal reduce la excreción de metotrexato y puede exacerbar la toxicidad.

El folinato cálcico se administra para contrarrestar la acción antagonista de los folatos del metotrexato y acelera la recuperación de la mielosupresión o la mucositis inducida por metotrexato. No se recomienda en la anemia perniciosa u otras anemias megaloblásticas por déficit de vitamina B₁₂. La inyección intratecal de folinato cálcico está contraindicada.

Derivados del platino

Constituyen un grupo de fármacos importante para el tratamiento del cáncer.

Cisplatino y carboplatino. El cisplatino y el carboplatino son fármacos con mecanismos de acción y actividad antitumoral similares, aunque difieren en el perfil toxicológico. Al activarse intracelularmente, quedan libres dos valencias del ión platino, que forman dos enlaces estables con componentes del ADN. El resultado es la alteración de la configuración tridimensional del ADN, la producción de errores de transcripción y la imposibilidad de que las cadenas se separen para la replicación.

El cisplatino tiene una toxicidad variada e importante. Es el fármaco antineoplásico más nefrotóxico, como se demuestra en el incremento de creatinina y de urea. Las lesiones renales consisten en esclerosis glomerular, fibrosis y necrosis tubular, lo que origina hipomagnesemia, hipocalcemia e hiponatremia. Es importante que el paciente esté bien hidratado y utilice manitol con el fin de reducir la toxicidad renal. El carboplatino puede ser una alternativa para los pacientes con deterioro progresivo de la función renal.

Otro efecto adverso importante del cisplatino son los vómitos y náuseas, que aparecen en casi todos los pacientes con dosis habituales, por lo que es preciso un tratamiento antiemético. La toxicidad neurológica se manifiesta por ototoxicidad, con la aparición de tinnitus e hipoacusia en el intervalo de las frecuencias altas, así como neuropatía periférica. La toxicidad medular se manifiesta con neuropatía,

trombopenia y anemia moderada. La alopecia es poco frecuente.

El cisplatino tiene un amplio espectro de actividad tumoral y es el fármaco fundamental en el tratamiento de tumores germinales. Es activo en carcinomas epidermoides (tumores de cabella, cuello, cerviz, esófago y vejiga), de pulmón, estómago y endometrio, el osteosarcoma y el neuroblastoma.

El carboplatino es diez veces más soluble que el cisplatino, por lo que se elimina más fácilmente por el riñón. Por tanto, los efectos adversos son menos importantes que con el cisplatino; el principal es la mielosupresión. También puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad con más frecuencia que el cisplatino.

Su principal indicación, como terapia de primera o segunda línea después de que otros tratamientos hayan fallado, es el tratamiento del carcinoma de origen epitelial del ovario. Está también indicado en el carcinoma de células pequeñas del pulmón y en el carcinoma de células escamosas de cuello y cabeza.

Oxilaplatino. El oxilaplatino está relacionado con el cisplatino y el carboplatino, y actúa sobre el ADN produciendo enlaces alquílicos que llevan a la formación de puentes inter e intracadenarios que inhiben la síntesis y la replicación posterior del ADN. El oxilaplatino no presenta la nefrotoxicidad característica del cisplatino ni la mielotoxicidad grave del carboplatino, pero la toxicidad limitante es la neurológica. La neuropatía periférica aparece en el 95% de los pacientes, en forma de parestesias en los dedos y calambres.

Su perfil de actividad es más reducido que el de los otros platinos. Está indicado como monodroga o en quimioterapia de combinación para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y de otras neoplasias en etapa avanzada susceptibles de respuesta con análogos del platino, como el cáncer de ovario y el neuroblastoma.

Derivados de camptotecinas

Son fármacos que tienen un origen natural, ya que la camptotecina es un alcaloide presente en el árbol de origen chino *Camptotheca acuminata*. Actúa

inhibiendo de forma selectiva e irreversible la topoisomerasa tipo I, a través de la cual se impide que se desarrolle el proceso de replicación del ADN. También inhibe la síntesis del ARN. Estos fármacos presentan un amplio espectro de actividad antitumoral, con efectos más marcados sobre carcinomas colorrectales, ováricos, mamarios, pulmonares y renales, incluidas las formas multirresistentes a quimioterapia. El irinotecán está indicado en el cáncer de colon metastásico, el cáncer de cerviz y el carcinoma microcítico de pulmón. El topotecán se administra en el cáncer de ovario, el cáncer microcítico de pulmón, los glioblastomas recidivantes y los linfomas refractarios.

En el caso del topotecán, los efectos adversos más frecuentes son la mielosupresión, que puede ser grave y de las series hematológicas, y en el caso del irinotecán, la diarrea tardía. Otros efectos adversos que aparecen con ambos fármacos son: alopecia, náuseas, vómitos, mucositis y hepatotoxicidad. Durante la infusión de irinotecán aparece un síndrome colinérgico temprano hasta en el 85% de los pacientes, con diarrea, dolor cólico, sudoración y otros efectos colinérgicos. El paciente debe recibir atropina en los ciclos siguientes, ya que la probabilidad de repetición es muy alta. La diarrea y la neutropenia febril requieren un control inmediato por el riesgo de muerte tóxica. □

Bibliografía general

- Barnes KR, Lippard SJ. Cisplatin and related anticancer drugs: recent advances and insights. *Met Ions Biol Syst.* 2004;42:143-77.
- Cheson BD, Dancy J, Wright J. Novel agents for non-Hodgkin's lymphomas. *Hematology.* 2002;245-250.
- Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Morro MA, Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005.
- Formulario modelo de la OMS 2004. Sección 8: Antineoplásicos, inmunosupresores y fármacos utilizados en los cuidados paliativos.
- Redondo A, Sereno M, González M. *Terapéutica anticancerosa.* En: *Avances en Farmacología del aparato digestivo y oncología. Módulo V.* Madrid: Publicaciones del Consejo General de COF de España. 2004;247-312.
- Rodríguez-Galindo C, Radomski K, Clinton F, Furman W, Santana V, Houghton P. Clinical use of topoisomerase I inhibitors in anticancer treatment. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35:385-402.
- Villar Rodríguez A. Pasado, presente y futuro del tratamiento conservador del cáncer de cabeza y cuello. *Oncología.* 2004;27:1-3.