

PRINCIPIOS BASICOS DE LAS CIENCIAS ONCOLOGICAS

GENETICA Y CANCER

E. YUNIS

INTRODUCCION

El cáncer es básicamente un desorden del genoma. Un desorden que podría enmarcarse, de acuerdo con el conocimiento actual, por derregulación génica en torno a dos modelos básicos de acción a nivel celular: Oncógenes y antioncógenes.

Los primeros, relacionados siempre con acción positiva, esto es, expresión de un determinado producto proteico en mayor cantidad que la permitida por una condición normal, expresión de un determinado producto proteico en un momento del desarrollo o en un tejido inadecuado, o cambio de la función efectora de la proteína. Su acción a nivel celular es dominante y a nivel citogenético se relaciona con translocaciones cromosómicas básicamente.

Los segundos, los antioncógenes, tienen una historia mucho más reciente. Se relacionan directamente con un patrón de acción recesivo a nivel celular, con ausencia de un producto génico y en algunos casos con pérdida de segmentos cromosómicos demostrables citogenéticamente.

GENES DE CANCER

Se conoce bien la herencia mendeliana en la predisposición al cáncer. El patrón de herencia es típicamente dominante pero hay un grupo de trastornos heredados recesivamente que han sido informativos de procesos oncogénicos. En este grupo se encuentran trastornos en los que la rata de mutación es importante y otros en los que la ruptura cromosómica está en el centro del proceso.

Rupturas y trastornos de la reparación recesivos: la primera condición en la que se comprendió que existía defecto en la reparación del DNA fue en el xeroderma pigmentoso (XP). El daño es inducido por la luz ultravioleta la que induce mutaciones *in vitro*, al igual que agentes químicos que mimetizan su acción, a un promedio muy aumentado. El XP imparte susceptibilidad a la mutación en muchos locus y sólo cuando corresponden con "genes de cáncer" se puede producir cualquiera de las diferentes neoplasias que se pueden dar: cáncer de la piel, melanomas y otras neoplasias internas.

La ataxia telangiectásica provee sensibilidad a la radiación ionizante y a algunos químicos radiomiméticos. Los cromosomas son susceptibles a rupturas y rearrreglos lo que predispone fundamentalmente a leucemias linfoides, lo que indicaría que las células linfoides sean especialmente mutables.

En sus clones se puede ver que los rearrreglos comprometen más a menudo a cuatro bandas cromosómicas específicas: 7p13, 7q35, 14q11 y 14q32, las tres primeras son locus para las cadenas γ , β , α del receptor de las células T y el cuarto para el gen complejo de la cadena pesada de la inmunoglobulina. El postulado es que la ruptura en estas bandas conlleva ventajas de crecimiento.

La anemia de Fanconi y el síndrome de Bloom (SB) comprometen rupturas y rearrreglos cromosómicos recesivos. En el SB se encuentra una rata aumentada de intercambio de cromátides hermanas y sus células son transformadas *in vitro* por carcinógenos; lo primero puede llevar a recombinación genética en locus heterocigotos lo que podría predisponer al cáncer aumentando la rata de ocurrencia de un segundo paso después de establecida una primera mutación en algún locus oncogénico recesivo, lo que podría explicar la diversidad de neoplasias observadas en el SB.

Predisposición al cáncer con herencia dominante: para hablar de herencia dominante del cáncer sería necesario que cada forma del mismo tuviera la oportunidad de reproducirse, lo que no ocurre, ya que un buen número de los pacientes fallecen antes. Sólo las mutaciones germinales recurrentes mantienen a tales condiciones genéticas en la población.

En el caso del retinoblastoma (RB), la fracción de casos heredados que resulta de mutación germinal es aproximadamente 0.8. Por otra parte las dos condiciones hereditarias más comunes que predisponen fuertemente al cáncer son la neurofibromatosis (NF) y la poliposis de colon; para esta última la fracción que resulta de nuevas mutaciones es posiblemente 0.2 o menos, en tanto que para la NF es de 0.5. Aunque es difícil establecerlo, la mortalidad por cáncer a partir de todas las condiciones dominantes es baja. Sin embargo, su importancia es mayor ya que representa un grupo de alto riesgo que se puede beneficiar de la identificación e intervención, comprometen mecanismos oncogénicos operativos en las formas no hereditarias del cáncer y llaman la atención acerca de una nueva clase de genes.

Dr. Emilio Yunis T: Profesor, Universidad Nacional de Colombia.

Heterocigocidad para genes recesivos del cáncer: el RB y el tumor de Wilms constituyen los modelos fundamentales aun cuando existan en forma dominante, lo que es bien conocido. En estas enfermedades se diferencian muy bien los casos heredables de los esporádicos y entre los primeros existe un subgrupo llamado constitucional en donde existe una supresión cromosómica lo que ha hecho posible la localización del gen. Otros tipos de cáncer llenan también este modelo.

Entre el 3 y el 5% de los casos de RB muestra una supresión cromosómica constitucional en uno de los cromosomas 13. El análisis de una serie de casos ha permitido definir el sitio crítico en la banda 13q14.1. El conocimiento del desarrollo del tumor alcanzado en las células tumorales por homocigotismo para el gen mutado o en deterioro y la variación en el tamaño del segmento cromosómico perdido en los casos constitucionales, separa inmediatamente al gen responsable del RB de los cromosomas comprometidos en algunas translocaciones de importancia en leucemias y linfomas. El paradigma para el último es el linfoma de Burkitt en el que la translocación común yuxtapone al oncogen *myc* localizado en el cromosoma 8 al gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina localizada en el cromosoma 14, lo que activa al oncogen *myc* por medio de un enhacer localizado en el cromosoma 14. En estas translocaciones los puntos de ruptura son virtualmente los mismos de un caso a otro.

Otro tanto ocurre con la translocación entre el cromosoma 9 y el cromosoma 22 en la leucemia mieloide crónica (LMC) yuxtaponiendo al oncogen *abl* del cromosoma 9 a la región conocida como *bcr* en el cromosoma 22, lo que resulta en la producción de una proteína híbrida cuya significación aún se encuentra en estudio. Una acción similar no puede ocurrir en el RB porque no hay una oportunidad consistente para un efecto *cis*. Se concluyó que era la pérdida de un gen (s) lo importante y que la misma podía estar ligada a heterocigocidad del gen permitiendo que el segundo evento estuviera en otro sitio genético o, planteada la homocigocidad, es decir, la pérdida del gen alelo, que ésta se diera en el otro cromosoma 13.

Pérdida de la heterocigocidad en el RB: el estado actual del conocimiento elimina las dos primeras posibilidades y sitúa la segunda mutación como una alteración del alelo del gen del RB en el cromosoma homólogo. Las evidencias, provenientes de la citogenética tumoral y de la genética molecular podrían sintetizarse así: A) Benedict y colaboradores analizan una paciente afectada bilateralmente. El análisis citogenético informó un cariotipo normal. Sin embargo el análisis de la esterasa D, marcador enzimático estrechamente ligado al gen del RB, reveló una actividad de sólo el 50%.

Este hallazgo sugirió la existencia de una delección submicroscópica. Preparaciones directas del tejido

tumoral mostraron pérdida de un cromosoma 13; la cuantificación y definición electroforética de la esterasa D en las células de RB demostraron ausencia total de la enzima. Estos resultados indicaron a los autores que el cromosoma perdido en el tejido tumoral era el cromosoma 13 normal y permitieron sugerir que el gen del RB se comportaba como un gen recesivo a nivel celular; b) la tecnología de los RFLP (restriction fragment length polymorphism), permitió clarificar la hipótesis de la recesividad y ayudó a postular diferentes mecanismos que podrían conducir a ella. Brevemente, esta herramienta de la genética molecular se basa en la diversidad génica. Esta diversidad permite que al cortar segmentos de DNA con diferentes enzimas de restricción se generen fragmentos con diversas longitudes evidenciando la existencia de polimorfismos poblacionales: variantes normales de segmentos de DNA. La aplicación de esta tecnología al estudio del RB se basa en detectar regiones o pruebas génicas del cromosoma 13 que se presenten en forma heterocigótica a nivel constitucional.

Se caracteriza de esta manera a un paciente y se comparan los patrones con los obtenidos en el tejido tumoral. En el momento existen alrededor de 10 sondas asignadas a diferentes regiones del cromosoma. El análisis de RFLP en el tejido tumoral permitió establecer que para un buen número de retinoblastomas se pierde la condición heterocigótica para regiones del cromosoma 13. Los mecanismos que llevarían a este heterocigotismo recesivo podrían ser hemicigotismo o pérdida del homólogo normal y homocigotismo o pérdida del homólogo normal reduplicación del cromosoma con la mutación.

En a y b el resultado es homocigotismo para todos los loci que se encuentran en el cromosoma 13. No obstante, una tercera posibilidad, c, produciría homocigotismo para una región del cromosoma 13 (incluida q14) y heterocigotismo para el resto de loci. Ello resultaría de un evento sin antecedentes en mamíferos, pero con ciertas evidencias a nivel de tejido tumoral: re combinación mitótica.

C. La prueba final de la hipótesis del homocigotismo recesivo vino a darse por diferentes trabajos de dos grupos de investigadores básicamente. Los autores informan de la existencia de un gen que codifica para un RNA mensajero de 4.6Kb. localizado en la proximidad del gen de la esterasa D y lo identifican como el gen de susceptibilidad al RB con base en la localización cromosómica, delección homocigótica, y alteración en expresión específica de tumor. La transcripción de este gen fue anormal en seis RB examinados: en dos tumores no se detectó RNAm, mientras que los otros cuatro expresaron cantidades variables de RNAm con un tamaño molecular disminuido.

El gen contiene al menos 12 exones distribuidos en una región de más de 100Kb, y codificaría para una proteína de unos 816 aminoácidos que en principio no tendría similitud con ninguna otra conocida. En un informe posterior, otro grupo de investigado-

res confirman los hallazgos anteriores y con una serie más amplia, 40 tumores, demuestra diferentes alteraciones tanto a nivel del gen como de su expresión. Igualmente demuestra la teoría de Knudson mediante el análisis molecular de pacientes con la primera mutación a nivel germinal, ya que sus fibroblastos son heterocigotos para alteraciones del gen y las células tumorales son homocigotas. En los casos esporádicos no se detecta alteración génica a nivel constitucional pero sí la doble alteración en el tejido tumoral.

La proteína codificada por el gen del RB también ha sido objeto de intensos análisis. Así, en este momento, mediante técnicas de fraccionamiento bioquímico o inmunofluorescencia se postula que podría tratarse de una fosfoproteína, localizada en el núcleo de la célula y que se uniría al DNA. Todas estas propiedades implican que el producto del gen del RB puede funcionar regulando otros genes dentro de la célula. Cuáles genes regula, qué acción génica suprime, podría el gen normal invertir la tumorigenicidad, parecen ser preguntas capitales en este momento.

Todos los investigadores que trabajan en RB están de acuerdo en señalar que el gen del RB estaría cumpliendo una función reguladora en las células de la retina adulta normal. Por su relación inmediata con la tumorigénesis esa regulación equivaldría a una acción supresora de la malignidad.

Genes supresores e hibridación celular, la historia de los genes supresores se inicia con los trabajos de fusión celular entre células tumorales y sus parentales normales y tiene su mayor evidencia con el gen del RB. Sin embargo, son muchos otros los tumores que se comportarían como genes recesivos a nivel celular y por supuesto como antioncogenes o genes supresores de la malignidad. Son ellos los genes del tumor de Wilms, del cáncer de vejiga, del carcinoma de células pequeñas de pulmón, del carcinoma renal, de carcinomas colorrectales, del neuroma acústico, y de tumores ductales de mama. Los segmentos cromosómicos involucrados y las regiones génicas son diferentes para algunos de ellos, aunque para los tumores ductales la información se localiza en un segmento distal del cromosoma 13. El tumor de Wilms y el cáncer de vejiga están en brazo corto del cromosoma 11. Así, cabe esperar que existieran cromosomas supresores de la malignidad. La idea parece confirmarse, al menos para ensayos preliminares, con la introducción de un cromosoma 11 normal y la reversión de la tumorigenicidad en líneas celulares de tumor de Wilms.

SITIOS FRÁGILES Y CANCER

Hasta hace poco tiempo se desconocía cuán específicamente ocurren los defectos cromosómicos en el cáncer y por qué hay familias con más alta incidencia. Hoy se puede sugerir que esto ocurre porque los oncogenes y algunos genes muy activos de las células diferenciadas pueden estar localizadas en o cerca a sitios frágiles o hipersensibles en donde los agentes carci-

nogénicos pueden actuar, sitios de ruptura de los cromosomas y de rearrreglos los que pueden ocurrir preferencialmente y caracterizar a una enfermedad o que, al ocurrir libremente, pueden proveer a la célula con ventaja proliferativa.

Se ha descrito un número importante de sitios frágiles constitucionales y en un menor número sitios frágiles heredados localizados en las uniones de las bandas Giemsa negativas con las Giemsa positivas lo que supone que la mayoría representan una clase conservada evolutivamente de secuencias ricas en timina, particularmente sensibles a la privación de timidina. Se postula que los sitios frágiles están relacionados con regiones del DNA que pueden albergar a proto-oncogenes o a genes o a genes activos en la diferenciación celular, regiones en donde el DNA se puede fácilmente descondensar para una rápida transcripción; esto sería un elemento para favorecer la acción que sobre ellos pueden ejercer agentes carcinogénicos y su posible papel directo, en una deregulación de proto-oncogenes, como se observa en algunas translocaciones e inversiones en el cáncer humano.

EVOLUCION CROMOSOMICA DE LOS TUMORES

Un aspecto que nos parece de la mayor importancia una vez se desencadena el proceso neoplásico es el de la evolución cromosómica de los tumores, hecho que nos parece fundamental tanto para el mantenimiento como para el progreso e invasividad de la célula tumoral.

Queremos resaltar que la evolución cromosómica de los tumores no ocurre al azar. Tenemos a mano alguna información que nos confirma este hecho: la variante fenotípica en el carcinoma de células pequeñas de pulmón, los distintos marcadores cromosómicos asociados con diferentes presentaciones fenotípicas y patológicas del linfoma folicular son algunos ejemplos. Existen elementos intrínsecos en la dinámica tumoral que lleva a los tumores a seleccionar el genoma que más les conviene, desechando lo que podría atentar contra la estabilidad y el carácter invasivo de la célula cancerosa que busca perpetuarse como anormal en un complejo que dispone todo para la diferenciación y especialización normales. En este proceso de selección del genoma, la pérdida de la heterocigocidad para genes recesivos hoy no concebidos como oncogenes o antioncogenes sin duda llegará a tener gran importancia.

El RB es un tumor indiferenciado. Sin embargo, pueden existir dentro de la gran población de células tumorales completamente indiferenciadas, zonas o regiones con grados de diferenciación como las llamadas rosetas, formaciones que semejan la organización de las células fotorreceptoras normales. El número y el grado de diferenciación de las rosetas guarda una estrecha relación con el grado de malignidad; así Zimmerman afirman que "los retinoblastomas más pequeños tienden a tener una concentración mayor

de rosetas bien formadas que los tumores de mayor tamaño, tumores más avanzados". Entonces si se concibe al RB como un tumor con un amplio espectro de potencial maligno, se puede pensar que en el extremo inicial se encontrarían los tumores altamente malignos (tumores neuroblásticos totalmente indiferenciados), seguidos por una gama de variación en malignidad y grado de diferenciación, hasta llegar al extremo final donde se encontraría el Retinocitoma, tumor benigno con un alto grado de diferenciación.

Con estos elementos y nuestros resultados podemos adelantar una explicación al posible papel que cumple el isocromosoma de brazo corto del cromosoma 6. Este marcador está siempre presente en los tumores que no tienen zonas de diferenciación y que como constante han invadido al nervio óptico. Si a esto le sumamos la noción anteriormente enunciada, que la mayor o menor diferenciación de un tumor dependerá del momento del desarrollo en que se encontraban las células blanco de la mutación, enlazamos tres elementos; mayor malignidad, menor grado de diferenciación, presencia de i (6p). La formación de este marcador ocurre en tumores generados por la transformación de retinoblastos menos diferenciados, o mejor, se presenta en tumores en los cuales las mutaciones ocurrieron muy temprano en el proceso de diferenciación de las células retinianas.

¿Querría esto decir que la formación de i (6p) no es un evento aleatorio sino un hecho más bien pasivo, una consecuencia de la segunda mutación? Nos inclinamos a pensar que esto es así, pero agregándole que la información de i (6p) sólo ocurre si las condiciones celulares se acercan a un grado menor de especialización, pues cuando la célula es transformada en un momento avanzado de su diferenciación, los mecanismos que facilitan o intervienen en la formación del i (6p) son inoperantes, porque ya están cumpliendo las funciones para las que fueron destinados en su condición normal. Le estamos asignando entonces un papel fundamental a copias extras de 6p en el desarrollo del proceso tumoral.

Ocurre temprano en la carcinogénesis cuando los eventos mutacionales se dan en una célula altamente indiferenciada (Stem) y se relaciona por lo tanto con tumores muy malignos, con una alta capacidad invasiva.

En este sentido, la información que se encuentra duplicada en el i (6P), cualquiera que ésta sea, es fundamental para asegurar la malignidad. Los genes situados en 6p bien podrían ser genes subsidiarios.

COMENTARIO FINAL

En todos los puntos abarcados en esta conferencia se llega a la consideración de los genes cuya función normal o patológica puede influenciar los pasos del desarrollo tumoral. A estos genes hoy se les llama oncogenes, emergentes—designados también como antioncogenes o genes supresores tumorales— y genes moduladores que pueden influenciar importantes

propiedades de las células malignas como son su capacidad de invasión, propensión a la metástasis o capacidad de generar una respuesta inmune.

Aun cuando la terminología de los oncogenes es hoy un poco incierta, en su conjunto abarca a una gran variedad de genes que pueden influenciar al ciclo celular a diferentes niveles. Se les reúne bajo un nombre común porque se abarca en esa denominación a genes normales que se relacionan con el desarrollo tumoral cuando "se salen de control". Los genes normales que los autorizan pueden controlar la maduración celular o, actuando a diferentes niveles, pueden anular la acción transformante de oncoproteínas altamente expresadas o pueden prevenir los tumores impidiendo el desarrollo de la progresión de células preneoplásicas.

Si los oncogenes pueden bloquear pasos específicos en el progreso de la maduración celular por activación de factores de crecimiento que actúan sobre determinadas células blanco, lo que las lleva a proliferar, o a que receptores trunco para factores de crecimiento o transductores de señal faltantes pueden llevar a un efecto similar emitiendo una señal de estímulo continua, o a que proteínas que enlazan al DNA como el myc o el myb interfieran con la condensación de la cromatina bloqueando la maduración e interfiriendo con la ausencia de multiplicación celular cuando se alcanza diferenciación terminal, los antioncogenes pueden antagonizar al comportamiento tumorigénico precisamente en esos niveles. Es lo que empieza a observarse con los experimentos, de reversión tumoral mediante la creación de híbridos celulares primeros completos pero que el futuro mostrará cada vez más selectivos, híbridos con cromosomas específicos que permitirían demostrar que la supresión tumoral no dependerá de la incorporación de un solo gen, puesto que en la evolución de la malignidad los cambios cromosómicos están acompañados de cambios específicos que entre otras cosas deben lograr pérdida de heterocigocidad a otros niveles, involucrando a otros genes. Queremos decir, entonces, que la pérdida de heterocigotismo que lleva a homocigotismo recesivo a nivel celular no sólo es un mecanismo válido y ya demostrado para explicar la existencia de neoplasias que se rigen por este modelo sino que la misma pérdida de la heterocigocidad comprometiendo a otros genes, seguramente muchos de ellos normales e involucrados en los procesos de diferenciación y proliferación celular, sea un mecanismo usual de activación de oncogenes en el proceso del desarrollo tumoral que la célula anormal lo alcance por la llamada evolución cromosómica. Si esto es así, la reversión de los tumores no dependerá solamente de la existencia de un solo gen, desencadenante de la transformación neoplásica sino de muchos otros comprometidos ya en el proceso. En esta perspectiva podría esto indicar que la investigación gire al estudio de los genes normales frente a la célula tumoral, lo que puede ser más difícil pero con potenciales de éxito mayor. Una vez más la inves-

tigación giraría de la búsqueda de lo patológico a la búsqueda de lo normal.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AURIAS A, DUTRILLAUX B, BURIOT D, JEJEUNE J: High frequencies of inversions and translocations of chromosomes 7 and 14 in Ataxia Telangiectasia. *Mutat. Res* 1980; 69: 369-374.
- 2.- BEN-NERIAH Y et al: The chronic myelogenous leukemia specific P210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene. *Science* 1986; 233: 212-214.
- 3.- BENEDICT WF, MURPHRE AL, BANERJEE A et al: Patient with 13 chromosome deletion: Evidence that the Retinoblastoma is a recessive cancer gene. *Science* 1983; 219: 973-975.
- 4.- CAVENEY WK, DRYJA TP, PHILLIPS RA et al: Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in Retinoblastoma. *Nature* 1983; 305: 779-784.
- 5.- CAVENEY WK, HANSEN MF, NORDENSJOLD M, et al: Genetic origin of mutations predisposing to Retinoblastoma. *Science* 1985; 228: 501-503.
- 6.- CHANGATI RS, SCHONBERG S, GERMAN J: A manyfold increase in Sister Chromatid Exchange in Bloom's syndrome lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 4508-4512.
- 7.- CLEAVER JE: Detective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* 1968; 218: 652-656.
- 8.- COOPER GM. Cellular transforming genes. *Science* 1982; 218: 801-806.
- 9.- CROWE FW, SCHALL WJ, NEEL JU: A clinical, Pathological and Genetics Study of Multiple Neurofibromatosis. Springfield, III: Charles C. Thomas 1956.
- 10.- CROCE CM, NOWELL PC: Molecular basis of human B cell neoplasia. *Blood* 1985; 65: 1-7.
- 11.- DRYJA TP, RAPAPORT JM, EPSTEIN J, et al: Chromosome 13 homozygosity in osteosarcoma with out Retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 59-66.
- 12.- DRYJA TP, RAPAPORT JM, WEICHSSELBAUM R, et al: Chromosome 13 restriction fragment length polymorphisms. *Hum Genet* 1984; 65: 320-324.
- 13.- FEARON ER, FEINBER AP, HAMILTON SH, et al: Loss of genes on the short arm of chromosome 11 in bladder cancer. *Nature* 1985; 318: 377-380.
- 14.- FEARON ER, VOGELSTEIN B, FEINBERG AP: Somatic deletion and duplications of genes chromosome 11 in Wilm's tumors. *Nature* 1984; 309: 176-178.
- 15.- FRIED SH, BERNARDS R, ROGEL S, et al: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643-646.
- 16.- FUNF YK, MURPHREE AL, T'ANG A, et al: Structural evidence for the authenticity of the human Retinoblastoma gene. *Science* 1987; 236: 1657-1661.
- 17.- GALLIE BL, ELLSWORTH RM, ABRAMSON DH, et al: Retinoma BL. ELLSWORTH RM, ABRAMSON DH, et al: Retinoma: Spontaneous regression of Retinoblastoma or benign manifestation on the mutation? *Brit J Cancer* 1982; 45: 513-521.
- 18.- HECHT F, HECHELT BKM, MORGAN R: T-cell cancer break-points at genes for T-cell receptor on chromosomes 7 and 14. *Cancer Genet. Cytogenet* 1986; 20: 181-183.
- 19.- HUNTER T: Oncogenes and proto-oncogenes. How do they differ. *J Natl Canc Inst* 1984; 73: 773-786.
- 20.- KLEIN G: The approaching era of the tumor suppressor genes *Science* 1987; 238: 1539-1545.
- 21.- KLEIN G, KLEIN E: Evolution of tumors and the impact of molecular oncology. *Nature* 1985; 315: 190-195.
- 22.- KNUDSON AG: Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes. *Canc Res* 1985; 45: 1437-1443.
- 23.- KNUDSSON AG: Genetics of human cancer. *Ann Rev Genet* 1986; 20: 231-251.
- 24.- KOOK K, OSINGA J, CARRIT B: Deletion of a DNA sequence at the chromosomal region 3p21 in all major types of lung cancer. *Nature* 1987; 330: 578-581.
- 25.- KOUFOS A, HANSEN MF, LAMPKIN BC, et al: Loss of alleles at loci on human chromosome 11 during genesis of Wilm's tumor. *Nature* 1984; 309: 170-171.
- 26.- LEE WH, BOOKSTEIN R, HONG F, et al. Human susceptibility GENE: cloning, identification and sequence. *Science* 1987; 235: 1394-1395.
- 27.- LEE WH, SHEW JY, HONG FD, et al: The Retinoblastoma susceptibility gene encodes a nuclear phosphoprotein associated with DNA binding activity. *Nature* 1987; 329: 642-645.
- 28.- LITTLE CD, MINA JD, et al: Amplification and expression of the c-myc oncogene in human lung cancer cell lines. *Nature* 1983; 306: 194-196.
- 29.- LUNDBERG G, SKOOG L, CAVENEY WB, et al: Loss of heterozygosity in human ductal breast tumor indicates a recessive mutation on chromosome 13. *PNAS* 1987; 84: 2372-2376.
- 30.- ORKIN SH, GOLDMAN DS, SALLAN SE: Development of homozygosity for chromosome 1p markers in Wilm's tumor. *Nature* 1984; 309: 172-174.
- 31.- PATERSON MC, SMITH PJ: Ataxia telangiectasia: an inherited human disorder involving hypersensitivity to ionizing radiation and related DNA-damaging chemicals. *Ann Rev Genet* 1979; 13: 291-318.
- 32.- SALOMON E, VOSS R, HALLE, et al: Chromosome 5 allele loss in human colorectal carcinomas. *Nature* 1987; 328: 616-619.
- 33.- SEISINGER BR, MARTUZA RL, GUSELLA JF: Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature* 1986; 322: 644-647.
- 34.- SPARKES RS, MURPHREE AL, LINGUA RW, et al. Gene for hereditary Retinoblastoma assigned to human chromosome 13 by linkage to esterase D. *Science* 1983; 219: 971-973.
- 35.- SPARKES RS, SPARKES MC, WILSON MG, et al: Regional assignment of genes for human esterase D and Retinoblastoma to chromosome band 13q14. *Science* 1980; 208: 1042-1044.
- 36.- WEINBERG RA: The actions of oncogenes in the cytoplasm and nucle. *Science* 1985; 230: 771-776.
- 37.- WEISSMAN BE, SAXON PJ, PASQUELE SR, et al: Introduction of a normal human chromosome 11 into a Wilm's tumor cell line controls its tumorigenic expression. *Science* 1987; 236: 175-180.
- 38.- YUNIS JJ: Chromosomal rearrangements, genes and fragile sites in cancer, *Clinical and Biologic Implications Important advances in oncology*. 1986; Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA.
- 39.- YUNIS JJ, FRIZZERA G, OKEN MM: Multiple recurrent genomic defects in follicular lymphoma. A possible model for cancer. *The New Engl J* 1987; 316: 79-84.
- 40.- YUNIS JJ, RAMSAY N: Retinoblastoma and subband deletion of chromosome 13, *Am, Dis Child* 1978; 132: 161-163.
- 41.- ZBAR B, BRAUCH H, TALMADGE C: Loss of alleles of loci on the short arm of chromosome 3 in renal cell carcinoma. *Nature* 1987; 327: 721-724.
- 42.- ZIMMERMAN LE: Retinoblastoma and Retinocytoma. *Ophthalmic Pathol*. William Spencer and WB Saunders Co Edit 1985; 1292-1351.

INMUNOLOGÍA TUMORAL

C. PALENCIA

Desde 1900 se comenzó a demostrar la presencia de respuesta inmunitaria contra las células tumorales. Ahora sabemos que existen varios tipos de respuesta inmunitaria que contrarrestan el crecimiento tumoral con mayor o menor eficiencia, dependiendo de múltiples factores; antigenicidad del tumor, idoneidad de la vigilancia inmunológica y habilidad del tumor en la utilización de uno o varios de los mecanismos de escape.

En la superficie de todas las células existen diversos tipos de antígenos: antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), de grupo sanguíneo, antígenos de diferenciación, antígenos retrogenéticos, etc. La transformación maligna de la célula producida por la expresión de uno o varios oncogenes conlleva la aparición de nuevos antígenos en la superficie de la membrana celular, los antígenos de rechazo asociados al tumor (TATA), así denominados porque evocan el rechazo de las células tumorales en huéspedes de cepas singénicas previamente inmunizados con el mismo tumor.

Los factores ambientales son, entre otros, físicos, químicos, virales y psicológicos. Los tumores inducidos por carcinógenos químicos muestran tres características esenciales: 1) las células tumorales inactivadas por dosis de radiación alta, al ser inyectadas en animales de cepas singénicas inducen inmunidad tumoral; 2) la resistencia de los animales inmunizados al mismo tumor es cuantitativa. Los inmunizados resisten inóculos tumorales más grandes que los no inmunizados; 3) cada tumor inducido por carcinógenos químicos es antigénicamente distinto de todos los demás. Así dos tumores inducidos en diferentes animales de cepas endogénicas por el mismo carcinógeno son antigénicamente distintos. Aun más, tumores inducidos por el mismo carcinógeno en diferentes partes del mismo animal son antigénicamente diferentes. Los tumores inducidos por agentes físicos tienden a comportarse antigénicamente como los inducidos por agentes químicos.

En contraste con los tumores inducidos químicamente, los inducidos por virus o familia de virus comparten los antígenos específicos tumorales de trasplante (AETT). Los AETT están localizados en la superficie celular donde son accesibles a los receptores de las células efectoras y a los anticuerpos. Los linfocitos T citolíticos reconocen estos AETT por su interacción con los productos del complejo H-2 en los

ratones. Existe un tercer tipo de antígeno causado por los virus DNA oncogénicos, el antígeno T, específico para el virus oncogénico, localizado principalmente en el núcleo de la célula. Ciertos tumores expresan antígenos o sintetizan proteínas sólo expresadas normalmente por los tejidos fetales y no por los adultos, constituyen los antígenos oncofetales. Los más conocidos y utilizados en clínica son la alfafeto-proteína (AFP), el antígeno carcinoembrionario (ACE) y las gonadotropinas coriónicas. A más de éstos se conocen otros antígenos tumorales cuya utilización en clínica como marcadores tumorales selectivos constituyen un buen prospecto para controlar la efectividad del procedimiento antitumoral, quirúrgico, radio o quimioterapéutico, pues la determinación de su concentración en suero antes y después del tratamiento cada mes permite detectar la recidiva tumoral o las metástasis, dos o tres meses antes de que sean clínicamente detectables (Tabla 1). ¿Con qué mecanismo responde un individuo inmunológicamente competente, contra estos antígenos tumorales, señales de peligro inminente?

INMUNIDAD TUMORAL MEDIADA POR CÉLULAS

Linfocitos T: la activación de los linfocitos T incluye la generación de linfocitos T ayudantes (Ta), T supresores (Ts), y de linfocitos T citolíticos (Tc). La ampliación de estas respuestas requiere una suplementación óptima de interleucinas. Las células T citolíticas reconocen los antígenos tumorales en asociación con productos del CMH. Los Ta activados producen linfocinas, las cuales son importantes para el reclutamiento y activación de los macrófagos y de las células asesinas naturales (NK). Las más importantes linfocinas son: Factor quimiotáctico, inhibidor de la migración y activador de los macrófagos, linfotoxinas, factor de transferencia y los interferones.

INMUNIDAD NATURAL

La inmunidad natural es efectuada por los polimorfonucleares, macrófagos y NK los cuales son capaces de lisis tumores, espontáneamente, sin previa sensibilización. A diferencia de los linfocitos T citotóxicos, las NK carecen de memoria inmunológica y de restricción asociada al CMH. Su acción puede ser citolítica causando lisis tumoral o citostática, inhibiendo el crecimiento tumoral. Este tipo de inmunidad no requiere la presencia de anticuerpos y no muestra especificidad antigénica.

Células NK: en el hombre la principal célula NK es el linfocito granular grande (LGG), denominado así por los gránulos azurofilicos intracitoplasmáticos y la alta relación citoplasma núcleo. Sin embargo expe-

Dr. Carlos Palencia Mejía: Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Tabla 1: *Marcadores Tumorales Selectivos.*

Marcador tumoral	Principal tumor identificado
Antígeno carcinoembrionario - Alfa fetoproteína Gonadotropina betacoriónica Fosfatasa ácida prostética Beta 2-microglobulina	Colon, páncreas, ovario, seno Hígado, testículo Trofoblasto, testículo Próstata S. N. C., leucemia, linfomas C. A. Medular del tiroides
Anticuerpos contra el virus Epstein Barr Proteína fetal oncoligolítica	Linfoma Burkitt, nasofaríngeo Estómago Leucemia, Hodgkin, seno Seno, tracto G. I. Seno
Caseína Kappa Glicoproteína asociada al tumor mamario Inmunoglobulina monoclonal Antígeno pancreático oncofetal Antígeno tisular polipeptídico	Mieloma, linfoma Páncreas Pulmón, colon, páncreas, seno

rimentos de citólisis realizados a nivel celular individual indican que no todos los LGG son líticos y no todas las células líticas son LGG. Los LGG constituyen una población heterogénea tanto por su fenotipo a nivel de membrana celular como por el tipo de células blanco que atacan. Los LGG se encuentran en sangre periférica, en el bazo y en menor cantidad en los nódulos linfáticos, médula ósea, conducto torácico y timo. La estructura reconocida en la célula blanco por la célula NK no está bien definida, se sugiere que el receptor de transferrina presente en todas las células en división está implicado.

Macrófagos: los macrófagos tienen funciones importantes en todas las respuestas inmunitarias mediadas por células, una de ellas, la de ser efectores de la inmunidad natural contra tumores. Los macrófagos que permanecen en los tejidos son denominadas "residentes" por su aparente estado en reposo y en general manifiestan poca citotoxicidad. Cuando son "activados" por las linfocinas o por las endotoxinas, el RNA de doble cadena o por los inductores poliónicos de IFN, muestran cambios morfológicos, bioquímicos y funcionales (Tabla 2). El resultado más importante de estos cambios es el aumento de su capacidad citotóxica contra tumores y/o microbios. Esta citotoxicidad aumentada no es específica y se expresa contra cualquier línea celular "in vitro" que carezca de la inhibición del crecimiento por contacto. El sitio receptor específico sobre la superficie de la célula tumoral se desconoce. La destrucción tumoral resulta de un contacto directo entre la célula tumoral y el macrófago. En la mayoría de los casos ese contacto no es fagocítico sino que depende de la secreción de ciertas sustancias por el macrófago.

Los macrófagos pueden ser efectores de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (CCDA). Los macrófagos extraídos de los tumores y separados por desagregación y adherencia frecuentemente tienen características de macrófagos activados.

Los macrófagos pueden tener efectos negativos o inhibidores sobre varias funciones inmunes. Los macrófagos supresores inhiben las respuestas linfoproliferativas a los TATA, lo cual es parcialmente reversible por la indometacina, la cual inhibe la síntesis de prostaglandina E-2.

Tabla 2: *Comparación entre macrófagos "residentes" y "activados"*

	Residentes	Activados
Actividad tumoricida	+/-	++++
Receptores Fc superficiales	++	+++
Antígenos Ia superficiales	+/-	++++
Nucleotidasa S' superficial	++++	+
Liberación de proteínas neutras	+	+++
Liberación de productos oxidativos	+/-	+++
Número de lisosomas	++	+++
Rata de pinocitosis	++	++++
Adherencia a superficies de vidrio	++	++++

Linfocitos B: los anticuerpos producidos contra los antígenos expresados sobre la membrana de las células tumorales pueden ser líticos por activación del complemento o pueden reclutar células que presenten receptores Fe como las K o los macrófagos.

VIGILANCIA INMUNITARIA CONTRA TUMOR

La existencia de una vigilancia inmune contra el tumor durante la oncogénesis o después de haberse desarrollado el cáncer, podría inferirse por las siguientes evidencias: 1) todos los tumores poseen antígenos en la superficie celular que los hace reconocibles por el sistema inmunitario; 2) los individuos normales

tienen células citotóxicas capaces de reconocer los antígenos tumorales, además de poseer células K, NK, macrófagos, etc., cuya actividad destructora no depende de la presencia de antígenos tumorales. En 1965, Gold y Friedman publicaron la primera demostración clara de que los carcinomas de colon en el hombre tenían antígenos capaces de producir por sí mismos una respuesta inmune; 3) en los ratones deficientes de linfocitos T, la frecuencia de neoplasias inducidas por virus DNA (polioma y SV-40), es mayor que en gemelos normales. Esta observación no se repite en tumores inducidos por carcinógenos químicos; 4) los ratones "beige" cuya mutante presenta inmunodeficiencia en la función NK, son más susceptibles a los trasplantes de tumores y a la carcinogénesis química; 5) los linfocitos de un paciente con tumor pueden *"in vitro"* inhibir la formación de colonias tumorales tanto de células provenientes del huésped como de otro individuo con el mismo tipo de tumor. Esta respuesta es específica de tumor. La adición de suero tomado del paciente canceroso, a las cajas de Petri en el experimento, protege a las células tumorales contra el ataque de los linfocitos inmunes; 6) en animales de experimentación sometidos a diversas formas de inmunosupresión como radiación, quimiosupresión o suero antilinfocítico, la frecuencia de tumores es cien veces más alta que en homólogos normales; 7) la incidencia de cáncer es diez veces más alta en pacientes con deficiencia de linfocitos T. (S. Di George, ataxia telangectásica); 8) en los pacientes trasplantados de riñón, a quienes se les inmunosuprime para evitar el rechazo del trasplante, la frecuencia de cáncer es 25 veces mayor que en la población normal; 9) la aparición de un segundo tumor es más frecuente cuanto más se prolongue la administración de quimioterapia en el tratamiento de un cáncer. También la radioterapia puede inducir la aparición más frecuente de cáncer en el área irradiada; 10) en población universitaria en Beckerly se demostró la presencia de células con características malignas en 70% de las muestras de sangre examinadas. La incidencia de cáncer clínicamente detectable, es sólo del 6% en población normal; 11) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es más frecuente la aparición del sarcoma de Kaposi (asociado a los citomegalovirus) y de un linfoma similar al de Burkitt (asociado al virus de Epstein-Barr); 12) en algunos casos de corioepitelioma la resección del tumor primario va seguida de desaparición de las metástasis. Esto también ha sido observado en tumores malignos de ovario y melanomas; 13) en carcinoma medular del seno y en el seminoma testicular la infiltración de los tumores por mononucleares es de buen pronóstico; 14) se ha demostrado cierto grado de inmunodeficiencia con las pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía a la tuberculina, candidina, dinitroclorobezeno y otros antígenos comunes, directamente relacionada con el grado de crecimiento del tumor; 15) durante las grandes intervenciones quirúrgicas se diseminan millones de células

tumorales por los torrentes circulatorios sin la inmediata aparición de las esperables múltiples metástasis y 16) varios autores han informado la regresión espontánea de diferentes tipos de cáncer.

Everson y Colé han definido la regresión espontánea del cáncer como la desaparición parcial o completa de un tumor maligno en ausencia de todo tratamiento, o en presencia de una terapia considerada inadecuada para ejercer una influencia significativa sobre la neoplasia. Si tales regresiones fueran realmente espontáneas no habría nada que hacer o aprender, se apreciarían como fenómenos esotéricos y no provocarían más discusiones. Sin embargo las regresiones informadas en la literatura científica no son realmente espontáneas, sino casi siempre asociadas a ciertas circunstancias poco usuales, tales como infecciones concurrentes, inflamación, fiebre o tratamiento con toxinas bacterianas. Si pudiéramos encontrar el común denominador de estas regresiones, estaríamos dando el primer paso en la solución de un rompecabezas.

La vigilancia contra el tumor no es sólo inmunitaria sino también ejercida por factores de diferenciación, multiplicación, crecimiento, reparación y vascularización entre otros. El crecimiento tumoral ocurre cuando los factores genéticos y la inmunidad natural y adaptativa son superados por los factores que favorecen el crecimiento del tumor, estos son:

1. Cinética tumoral (Sneaking through): en animales inmunizados, las células tumorales administradas en dosis bajas conducen al desarrollo del cáncer, mientras que dosis más altas son eficientemente rechazadas.

2. Modulación antigénica: en presencia de anticuerpos específicos, algunos antígenos tumorales son modulados fuera de la membrana celular, por desprendimiento, endocitosis o redistribución.

3. Enmascaramiento antigénico: todas las células tumorales tienen concentración aumentada en 60% de la sialomucina sobre la membrana lo cual permitiría ocultar los antígenos tumorales.

4. Desprendimiento de los antígenos: es característica de las membranas tumorales la presencia de glicoproteínas inmaduras que hacen muy inestable la membrana, por lo cual los antígenos tumorales pueden desprenderse fácilmente. Estos antígenos son solubles y circulan impidiendo la expresión de la inmunidad mediada por los linfocitos T, por saturación de los sitios de reacción especialmente en la proximidad del microambiente tumoral.

5. Tolerancia: si el individuo estuvo expuesto a los antígenos tumorales durante la vida fetal o de neonato, se hace tolerante a las células que expresen posteriormente estos antígenos, como se ejemplifica con los virus del tumor mamario.

6. Atrapamiento de linfocitos: los linfocitos inmunes contra tumor pueden quedar atrapados en los ganglios linfáticos regionales del drenaje tumoral, donde el exceso de antígenos tumorales solubles los pueden hacer tolerantes.

7. Factores genéticos: la falla para inducir una respuesta linfocitaria T contra tumor es función del haplotipo MLC del huésped.

8. Factores bloqueadores: cuando los antígenos tumorales son desprendidos de la membrana, pueden formar complejos con los anticuerpos específicos, los cuales pueden bloquear la citotoxicidad de los linfocitos T de dos maneras: uniéndose directamente a los Tc e impidiendo su acción citotóxica directa o haciéndolo a los linfocitos Ta, evitando así el reconocimiento del tumor y la producción del IL-2. La mayor actividad de los factores bloqueadores debe ser más local que sistémica, de otra manera no se explicaría el fenómeno de inmunidad concomitante.

9. Productos tumorales: algunos tumores producen sustancias tales como la alfa-fetoproteína y prostaglandina E-2 que regulan negativamente la respuesta inmune.

10. Factores de crecimiento: la amplificación de la respuesta de los linfocitos T depende de disponibilidad de interleucinas 1 y 2. Si los mencionados mecanismos de escape explican la paradoja de que los individuos con neoplasias exhiben diferentes respuestas inmunitarias las cuales son ineficientes en el control del crecimiento tumoral, ¿cómo cambiar este hecho? Es obvio que para el clínico es la respuesta a esta pregunta lo que más le importa.

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia puede lograrse por: 1) estimulación activa de la respuesta inmune, 2) administración pasiva de anticuerpos monoclonales o policlonales, de células citotóxicas u otros reactivos serológicos; 3) depleción de anticuerpos, complejos inmunes u otros factores bloqueadores

La estimulación activa se puede lograr aumentando la respuesta del huésped contra el tumor, así: a) infectando el tumor con virus, b) acoplando haptenos a los antígenos tumorales tomados de superficie, c) acoplando antígenos proteicos a la superficie tumoral, d) fusionando las células tumorales a las células de diferente tipo histológico, e) aumentando la respuesta inmune con adyuvantes y otros modificadores de la respuesta inmune (MRI). Los prototipos de los MRI son el BCG, el *C. parvum* y las endotoxinas, las cuales afectan varios componentes de la respuesta inmune, modifican la actividad de diferentes tipos celulares y pueden inducir efectos estimulativos o inhibitorios, dependiendo del sistema y como son utilizados. Separadas tienen poco efecto antitumoral especialmente mediante la activación de macrófagos. Sin embargo las combinaciones de BCG más endotoxinas o de *C. parvum* más endotoxinas producen regresiones espectaculares de las metástasis en el 84% de los ratones invadidos por hepatocarcinomas de la línea 10. Esta actividad está mediada por la activación de macrófagos, producción del factor necrosante tumoral, de la actividad similar a la de los La y por activación simultánea del complemento por la vía alterna. Tam-

bién se ha demostrado el aumento de la producción de IL-2.

Las hormonas tónicas restablecen la actividad de los linfocitos T en algunos pacientes inmunosuprimidos por la radio y quimioterapia, en un intento por reconstruir la capacidad inmunitaria de los pacientes.

La inmunoterapia pasiva incluye la transferencia de células inmunocompetentes, de factor de transferencia o de RNA inmune, la cual ha sido exitosa en ratones con sarcoma de Moloney. Con el interferón alfa se ha obtenido regresión del 100% de las tricoleucemias y en alto porcentaje de los papilomas laríngeos, mientras su administración sea continua. Otras aplicaciones de los IFN alfa y beta están en investigación. La IL-2 investigada por Rosemberg y colaboradores, ha logrado involuciones en casos de carcinoma de colon, melanomas y otros. Los anticuerpos monoclonales acoplados a anticuerpos antiferritina han dado algunos buenos resultados en el tratamiento del melanoma. Otros monoclonales acoplados con toxina A de la difteria o con medicamentos, están en estudio.

Al retirar el plasma de los pacientes con cáncer se disminuyen los factores bloqueadores. Al adicionarle la inmunestimulación activa combinada, se sinergizan los efectos. Muy promisorio resulta la quimioinmunoterapia, la cual utiliza el conocimiento de la cinética tumoral, la vida media de los antineoplásicos y la oportunidad alternante de cada tratamiento.

El 70% de todos los tipos de cáncer están asociados a contaminación ambiental. Grandes diferencias en la incidencia y mortalidad, son más debida a factores ambientales que a factores hereditarios, pues las poblaciones que migran de un continente o país a otro, adquieren el riesgo de cáncer existente en el nuevo ambiente. Consecuentemente, la mayoría de tipos de cáncer pueden ser prevenibles en gran medida.

Intuyo el futuro del tratamiento del cáncer en la estimulación de las respuestas inmunes inespecíficas, de la combinación adecuada y oportuna de ésta con las terapias convencionales y ante todo de la aplicación del conocimiento de los factores ambientales y nutricionales que inciden tanto en la carcinogénesis como en la deficiencia de la respuesta inmune.

El otro gran capítulo será la búsqueda de la disminución del distress para amortiguar su impacto sobre el sistema inmunitario.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BUTLER RC, NOWOTNY A: Combined immunostimulation in the prevention of tumor take in mice using endotoxins, their derivatives, and other immune adjuvants. *Cáncer Immunol Immunother* 1979; 6: 255-262.
- 2.- CATALONA WJ, CHRETIEN PB: Abnormalities of quantitative DNCB sensitization in cancer patients: Correlation with tumor stage and histology. *Cáncer* 1973, 310-312.
- 3.- CHAPES SK, HASKILL S: Evidence for granulocyte mediated macrophage activation after *C. Parvum* immunization. *Cellular Immunology*. 1983; 75, 367-377.
- 4.- CHIRIGOS M: Control of neoplasia by modulation of the immune system. Raven Press, New York 1977; 409-474.

- 5.- EVERSON TC, COLE WH: Spontaneous regression of cáncer. WB Saunders co. Philadelphia; 1966.
- 6.- FAUCI AS, ROSEMBERG SA, SHERWIN SA et al: Immuno-moduladores in Clinical Medicine, Ann Intern Med 1987; 106: 421-433.
- 7.- FLORENTIN I, HUCHET R, BRULEY-ROSSET M. et al: Studies on the mechanism of action of BCG. Cáncer Immunol Immunother; 1976: 1. 31-39.
- 8.- MATHE G, UMEZAWA H: Progress in cáncer chemotherapy. Japan antibiotics research association. Tokio 1984.
- 9.- PALENCIA C, HERNUSS P, GITSCH E. et al: Investigación sobre el estado inmunitario de las pacientes con cáncer del cuello uterino y seno antes y después de radioterapia. Wien klin wochenschr; 1975: 87, 24: 809-814.
- 10.- RIBI E, CANTRELL J, TAKAYAMA K et al. Lipid A and immunotherapy. Review of Infectious Diseases 1984: 567-572.

PRINCIPIOS DE LA CIRUGIA ONCOLOGICA

G. MARQUEZ

La cirugía es el tratamiento más antiguo del cáncer y hasta fechas recientes fue la única modalidad terapéutica capaz de curar a los pacientes afectados de esta patología. Este tipo de tratamiento ha cambiado radicalmente en los últimos tiempos, ha habido avances en la técnica quirúrgica, se ha comprendido mejor la historia natural de las neoplasias y sobre todo su manejo multidisciplinario, es decir que el cirujano que trata el cáncer debe conocer las otras modalidades terapéuticas como son la radioterapia, la quimioterapia, la inmunoterapia, así como tener un concepto exacto sobre la hipertemia, los factores de crecimiento celular, los anticuerpos monoclonales etc., con el fin de manejar más adecuadamente las neoplasias malignas.

HISTORIA

Las primeras discusiones acerca del tratamiento quirúrgico del cáncer se hallan en el Papiro de Edwin Smith de la dinastía media egipcia (1600 a.C.). La era moderna se inició en 1809 cuando Efraín MacDowell extrajo un tumor de ovario que pesó 10 kilos, la paciente vivió 30 años, pero lo que realmente marcó el progreso de la cirugía se debió a dos grandes avances: 1) la introducción de la anestesia general por dos dentistas, William Morton y Crawford Long. La primera operación efectuada con anestesia general con éter fue la excisión de la glándula submaxilar y de parte de la lengua por John Collins Warre el 16 de octubre de 1846 en el Hospital General de Massachusetts, y 2) la introducción de los principios de la antisepsia por Joseph Lister en 1867 quien basándose en los conceptos de Pasteur introdujo el ácido carbólico; estos progresos liberaron a la cirugía del dolor y de la sepsis y favorecieron su empleo en el tratamiento de los tumores.

Lo que ha producido un profundo impacto en la actualidad se debe más que todo al desarrollo de técnicas

microquirúrgicas que permiten la aplicación de injertos libres para la reconstrucción de tejidos a distancia, los avances en la alimentación parenteral, un equipo endoscópico sofisticado, la tomografía computarizada, la resonancia nuclear magnética que ha permitido la estadificación más adecuada de los tumores, el mecanismo automático, los avances en la anestesia, antibióticos y grandes avances en el tratamiento postoperatorio así como los cuidados adecuados para los pacientes que no requieren un tratamiento quirúrgico mayor.

El cáncer es verdaderamente un gran problema de Salud Pública. Estadísticas de la Sociedad Americana del Cáncer de 1985 mostraron que los costos médicos por cáncer fueron de 10.8 billones de dólares. Alrededor del 30% de los americanos (67 millones) que viven hoy desarrollarán cáncer en algún momento dado de su vida. Más de 5 millones de americanos con historia de cáncer están vivos hoy y más de 3 millones viven por lo menos 5 años después del diagnóstico.

Durante el presente siglo ha habido una mejoría en la sobrevivencia a 5 años de todos los pacientes con cáncer, la cirugía continúa siendo el gran impacto en el tratamiento del cáncer ya que cura el doble de pacientes en relación a otras modalidades combinadas. Los datos de supervivencia de tumores sólidos seleccionados han mostrado mejoría en los últimos 20 años. Esto no se debe a que hayan aumentado los procedimientos radicales sino más bien que se han seleccionado más los pacientes, diagnósticos más tempranos, mejor preparación preoperatoria, mayores cuidados postoperatorios; algunas fallas en el tratamiento son debidas a márgenes quirúrgicos inadecuados, diseminación del tumor durante la cirugía, desconocimiento de la multicentricidad, etc.

PAPEL DE LA CIRUGIA EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER

El cirujano al tener un papel principal en el cuidado del enfermo, tiene la responsabilidad de dar educación a sus pacientes acerca de las posibilidades carcinogénicas. Es por tal que desempeña un papel

Dr. Gustavo Márquez: Servicio de Oncología, Clínica San Pedro Claver ISS, Bogotá.

definitivo en la intervención quirúrgica directa como método de prevención del cáncer; los oncólogos quirúrgicos deben tener en cuenta todas y cada una de las situaciones de alto riesgo que precisan de la cirugía con la finalidad de prevenir la enfermedad maligna. Múltiples enfermedades subyacentes o factores congénitos se asocian con alta incidencia de cáncer; tomemos como ejemplo a los pacientes con poliposis múltiple del colon; si a estos pacientes no se les realiza una colectomía, aproximadamente el 50% de ellos desarrollará cáncer de colon a los 40 años y a los 70 años el 100% desarrollará esta enfermedad, por lo tanto a estas personas debe practicárseles una colectomía profiláctica antes de los 20 años; el cirujano está en la obligación de alertar al paciente y a su familia acerca del carácter hereditario de este trastorno. Otra enfermedad que se asocia con alta incidencia de cáncer de colon es la colitis ulcerosa.

La criptorquidia se asocia al cáncer de testículo y la orquidopexia en estos pacientes debe hacerse antes de los 6 años de edad. Los pacientes con Neoplasia Endocrina múltiple tipo II deberán ser seleccionados atendiendo a la hiperplasia de célula G al emplear la prueba de estimulación con pentagastrina; si al efectuar la prueba se elevan los niveles de tirocalcitonina deberá realizarse la tiroidectomía total con el fin de prevenir la aparición de carcinoma medular del tiroides.

Otro ejemplo más complejo del papel del cirujano en la prevención del cáncer es el de la mujer con alto riesgo de cáncer de la glándula mamaria, ya que el riesgo se halla en algunas mujeres aumentado por encima del normal (pero aún no se acerca al 100%). Las mujeres que se encuentran en esta situación deben efectuar un balance entre los beneficios y los riesgos que aportará una mastectomía profiláctica.

PAPEL DE LA CIRUGIA EN EL DIAGNOSTICO DEL CANCER

El papel fundamental de la cirugía en el diagnóstico del cáncer se basa en la obtención del tejido para análisis histológico adecuado. La biopsia de los tejidos malignos varía dependiendo de la historia natural del tumor; en cuanto a la obtención del tejido las técnicas son variadas: la aspirativa, con aguja, incisional y excisional.

La aspirativa consiste en la obtención de células y de fragmentos de tejidos a través de la aguja que ha sido conducida hacia el tejido sospechoso. Las grandes resecciones no deben efectuarse basándose sólo en la evidencia de una biopsia aspirativa.

El método de la biopsia con aguja se basa en la obtención de un fragmento de tejido a través de una aguja especialmente diseñada introducida en el tejido sospechoso; los tumores óseos y sarcomas ofrecen dificultad en cuanto a la diferenciación entre lesiones benignas o reparativas y lesiones malignas.

La biopsia incisional consiste en la extracción de un trozo de tejido de una gran masa tumoral, consti-

tuye el método de elección para el diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos y óseos.

El término biopsia excisional comprende la extirpación de todo el tejido tumoral sospechoso con escasa o nula cantidad de tejido normal circundante. Es el método de elección para la mayoría de los tumores, siempre y cuando pueda ser realizada sin comprometer el tratamiento quirúrgico posterior. Los principios que a continuación se enumeran sirven de guía para la realización de todas las biopsias quirúrgicas: 1) el trayecto o la cicatriz dejada por la aguja debe tener una situación tal que permita su extracción en el procedimiento quirúrgico definitivo, 2) hay que tener cuidado de no contaminar nuevos planos histicos durante la biopsia, los hematomas extensos después de la biopsia facilitan la diseminación tumoral y por ello hay que realizar una exhaustiva hemostasia, 3) la técnica a emplear durante la biopsia debe seleccionarse cuidadosamente con el fin de obtener la suficiente cantidad de tejido que precisa el patólogo y 4) la manipulación del tejido obtenido en la biopsia es de gran importancia para el patólogo, el cirujano deberá marcar cuidadosamente las áreas del tumor con el fin de facilitar la orientación de la muestra por el patólogo.

Los oncológicos se están volviendo muy exigentes en la necesidad de precisar el estado de los pacientes cuando se les está planeando el tratamiento. La falta de información acerca del estado puede llevar a que se planee un tipo de tratamiento insuficiente y a que se vea comprometida la capacidad de curar pacientes afectados de distintos tipos de procesos malignos.

En el caso de linfomas es importante la realización de una laparotomía exploradora para determinar con exactitud la extensión de la diseminación. Al establecer la estadificación el cirujano se ha debido familiarizar con la evolución de la enfermedad en cuestión; la tendencia que presenta el cáncer de ovario a metastatizar en la superficie inferior del diafragma es un ejemplo de la necesidad de efectuar las biopsias de localizaciones anatómicas determinadas basándose en el conocimiento de la evolución de la enfermedad, lo que generalmente no es tomado en consideración por la mayoría de los cirujanos.

LA CIRUGIA CURATIVA

La cirugía curativa representa un medio de tratamiento en el que el cirujano debe establecer basándose en pocos elementos objetivos un límite entre la pieza a extirpar y lo que debe conservar. En oncología es prácticamente imposible apreciar macroscópicamente con certeza el límite entre el tejido sano y patológico, incluso en algunos tumores benignos y mucho menos en los malignos. Toda intervención curativa debe fundarse siempre en el concepto de radicalidad, es decir, en la existencia de una probabilidad razonable de que toda la neoplasia se encuentra contenida en el tejido a extirpar. Toda intervención en oncología presupone la posibilidad de extir-

par las formaciones anatómicas invadidas por la neoplasia, obviamente con la conservación de la vida, pero una vida que merezca la pena ser vivida por el paciente y que lo sea durante un tiempo razonable.

Considerando el desarrollo local de los tumores y su diseminación es necesario distinguir entre radicalidad local, regional y global.

Radicalidad local: el tejido histológico, el comportamiento biológico y las relaciones con los tejidos circundantes varían según la localización del tumor:

Neoplasias de piel: en el carcinoma escamocelular la progresión tumoral tiene lugar por prolongaciones infiltrantes que no superan los 4-5 mm tanto en superficie como en profundidad, por lo tanto márgenes de 1 cm parecen muy razonables. Con el carcinoma basocelular existe actividad invasora intraepitelial y subepitelial bastante notables especialmente en las zonas en que la piel es más gruesa; es necesario por ello tener control de márgenes de resección. En el melanoma maligno el tumor tiene progresión mediante nidos tumorales aislados a una distancia variable de sus márgenes así como metástasis en tránsito en linfáticos cutáneos y subcutáneos, la resección debe ser amplia dependiendo del sitio donde está localizado.

En las neoplasias de las mucosas y del revestimiento epitelial se requieren exéresis amplias debido a la red linfática submucosa que es muy rica; los márgenes se pueden fijar a 1.5-2 cm del contorno del tumor. Los tejidos normales oponen una diferente resistencia a la infiltración tumoral, el más resistente es el cartilaginoso, seguido por el conjuntivo de las fascias y por el tejido adiposo; el óseo opone escasa resistencia por lo que es invadido fácilmente y la menor resistencia la ofrece el tejido muscular que es invadido en el perimio por hileras de células tumorales; en músculo se puede hablar de radicalidad siempre y cuando se extirpe éste del extremo proximal al distal.

En las neoplasias del esófago, la diseminación se verifica en dos direcciones: por un lado a lo largo de la red linfática y de las fibras musculares y por otro en el espesor de la pared con rápida diseminación por fuera del órgano por falta de la serosa.

En las vísceras huecas abdominales la invasión de la serosa expone a dos tipos de riesgo: la afectación de las vísceras contiguas y diseminación a la cavidad adyacente abdominal o pleural.

En el árbol respiratorio la propagación es excéntrica, la propia estructura del pulmón y su hipervascularización puede metastatizar a distancia.

Radicalidad regional: la metastatización se realiza por embolización y permeación siguiendo los colectores; la estación intermedia está representada por los distintos ganglios linfáticos, en los que las células tumorales se asientan y multiplican. Esto tiene su reflejo en el aumento de tamaño de los ganglios el cual también puede depender de la entidad, de la población celular y de procesos inflamatorios reactivos.

La cirugía puede y debe eliminar la mayor parte posible de la red linfática incluidos los colectores sobre todo en sentido del flujo linfático, pero también en dirección colateral, teniendo presente que una adenopatía totalmente invadida por metástasis tumoral bloque la linfa aferente que se dirige a través de colectores interganglionares a ganglios a los que normalmente no llegaría dicho flujo.

Radicalidad global: el tumor primitivo y las metástasis ganglionares representan dos fases en el crecimiento y propagación de los tumores, pero no constituyen dos entidades separadas; en efecto la red de colectores pre inter y postganglionares pueden contener en una frecuencia distinta según las diferentes localizaciones células neoplásicas circulantes y por ello su no extirpación expone a riesgo de recidivas; se configura así una especie de unidad anatomoclínica representada por el tumor primitivo y por todo el árbol de drenaje linfático, incluidos colectores y ganglios linfáticos.

CIRUGIA COMO METODO PALIATIVO

A menudo se precisa de la cirugía como método para liberar el dolor o las anomalías funcionales. La utilización correcta de la cirugía en estos casos puede mejorar la calidad de vida de los pacientes cancerosos. Dentro de la cirugía paliativa puede incluirse la liberación de problemas mecánicos, como obstrucción intestinal o la extracción de una masa que produce dolor intenso o desfiguración.

CIRUGIA CITORREDUCTORA

Tanto la radioterapia como la quimioterapia se demuestran en general escasamente eficaces en la gran mayoría de los tumores sólidos, bien poco es lo que se puede esperar de estos recursos terapéuticos en especial de la quimioterapia cuando la población celular es muy elevada y por lo general compuesta por poblaciones con escasa o nula proliferación por encontrarse situadas en el centro de masas tumorales poco vascularizadas y mal oxigenadas; la cirugía citorreductora al eliminar dichas masas podrá preparar el terreno para tratamientos colaterales que aunque paliativos pueden prolongar la sobrevida. Para que la citorreducción sea eficaz se necesita por lo menos reseca el 95% de las masas tumorales.

CIRUGIA COMO METODO RECONSTRUCTIVO Y REHABILITACION

Este ha sido el gran avance de la cirugía en los últimos años; en cabeza y cuello se están usando grandes colgajos para cubrir extensas áreas resecaadas de cáncer; la aparición reciente de los colgajos libres en las técnicas microvasculares está teniendo un profundo impacto al poder llevar tejido fresco a las zonas resecaadas o irradiadas. La pérdida de la función especialmente a nivel de extremidades puede ser rehabilitada por cirugía, esto incluye tanto la lisis de las contrac-

turas como la transposición muscular con el fin de devolverle al músculo su funcionalismo dañado por cirugía anterior o radioterapia.

CIRUGIA PARA ENFERMEDAD METASTASICA CON FINALIDAD CURATIVA

Las metástasis pueden ser resecaadas para curar a pacientes con cáncer cuando el sitio del primario está controlado, cuando no existe evidencia de metástasis a otras partes del cuerpo y cuando el paciente puede fisiológicamente tolerar la intervención.

Otros factores a tener en cuenta son la histología del tumor, intervalo libre de enfermedad, doblaje del tumor, etc. Estos hechos son ciertos para cánceres no sensibles a la quimioterapia; la resección de metástasis de sarcomas de tejidos blandos y huesos a pulmones puede producir curaciones hasta de un 30%. Las metástasis de carcinoma de colon a hígado también pueden ser resecaadas siempre y cuando el hígado sea el único sitio de enfermedad metastásica y puede haber sobrevida hasta en un 25%. También debe tenerse en consideración la resección de metástasis cerebrales con finalidad curativa.

CIRUGIA PARA COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO DEL CANCER

La cirugía puede ser necesaria para tratar las complicaciones de otros tratamientos de cáncer, por ejemplo una úlcera de piel por radionecrosis o extravasación de los agentes quimioterápicos, cicatrización lenta o que nunca cura; en estos casos la cirugía puede intervenir resecaando el área comprometida y reconstruyéndola posteriormente

CIRUGIA EN EL TRATAMIENTO DE LAS URGENCIAS ONCOLOGICAS

En el paciente oncológico también surgen situaciones que requieren tratamiento quirúrgico al igual que como ocurre en otros padecimientos. En ellos, las urgencias consisten en el tratamiento de una hemorragia, de una perforación, el drenaje de un absceso o en impedir la destrucción de órganos vitales. El paciente con cáncer presenta a menudo neutropenia y trombocitopenia y puede tener el riesgo de presentar he-

morragias o sepsis. La perforación de una viscera abdominal puede ser resultado de la invasión tumoral directa o bien de la lisis tumoral producto de los tratamientos sistémicos efectivos.

La perforación del conducto gastrointestinal que ocurre a continuación del tratamiento eficaz en un caso de linfoma que afecta al intestino no es un hecho poco común. La capacidad de identificar a los pacientes con alto riesgo de perforación puede llevar a la utilización de la cirugía con finalidad preventiva para solucionar este problema.

Otro tipo de cirugía de urgencia y que a su vez puede actuar preservando el funcionalismo lo constituye el caso de la cirugía utilizada para descomprimir en caso de cáncer invasivo del sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- ACKERMAN LV, DEL REGATO JA: Cáncer Diagnosis treatment and Prognosis 4 th Ed, Mosby, St Louis 1970.
- 2.- AMES FC: Biopsy Techniques. Fundamentals of Surgical Oncology, MacMillan Publishing Company. 1986; 40-55.
- 3.- BODEY G, et al: Surgical Considerations in the immunocompromised cancer patient. Fundamentals of surgical oncology, MacMillan Publishing Company, 1986; 114-140.
- 4.- BLACH CH, M: Whats New in Cancer Surgery-ACS Bulletin January, 1984; 3-7.
- 5.- HILL GJ: Historie milestones in Cáncer Surgery. Semin Oncology, 1979; 6: 409-427.
- 6.- MCKENNA JO: Overview of Surgical Oncology. Fundamentals of Surgical Oncology, MacMillan Publishing Company, 1986:3-13.
- 7.- MOLINARI R: Principios de la cirugía. Manual de Oncología Médica, Masson SA. 1983:203-214.
- 8.- MOLINARI R: Biopsia. Manual de Oncología Médica. Masson SA, 1983; 57-67.
- 9.- STEVEN S: Rosemberg. Principios de la Cirugía Oncológica Cáncer. Principios y práctica de la oncología, 1984; 89-86.
- 10.- ROBINSON JO: History of Surgical Oncology Fundamentals of Surgical Oncology, MacMillan Publishing Company, 1986; 14-27.
- 11.- SEIGLER HF: Whats New in Cáncer Surgery American College of Surgeons Bulletin 1986; 1: 46-48.
- 12.- WISEMAN CH: Genetic and Cáncer. Fundamentals of Surgical Oncology, MacMillan Publishing Company, 1986; 66-74.

BASES DE LA RADIOTERAPIA

G. Guerra

La Radioterapia es una especialidad joven, cuya historia comienza a principios de siglo, con los descu-

brimientos de los Rayos X, por Roentgen y el hallazgo y estudio de elementos radioactivos naturales y artificiales por la familia Curie en Francia.

La práctica de la Radioterapia se basa en los principios de tres áreas fundamentales: la Física de las radiaciones, la radiobiología o acción biológica de las radiaciones y la experiencia clínica que supone el

Dr. Guillermo Guerra: Oncólogo y Radioterapeuta del Instituto Nacional de Cancerología.

conocimiento de la historia natural de los tumores y su respuesta a la aplicación de los principios físico-biológicos en los diferentes tratamientos.

BASES FISICAS

La Radioterapia utiliza las radiaciones ionizantes o sean las que producen salida de un electrón orbital para lo cual se necesita de una energía suficiente y a su vez produce cierta cantidad de energía. Las radiaciones pueden ser ondas electromagnéticas o corpusculares que son las partículas subatómicas. Las electromagnéticas se refieren a los rayos X y a los rayos gamma y las corpusculares a los electrones, protones, partículas alfa, neutrones, mesones, etc. La intensidad de las radiaciones electromagnéticas disminuye según la ley del inverso al cuadrado de la distancia desde la fuente de origen; así la dosis de irradiación a 2 cms de distancia es un 25% de la que hay a 1 cm.

La absorción de las radiaciones por los tejidos se hace por tres fenómenos dependientes de la intensidad de la energía incidente. Cuando la energía es baja se produce el fenómeno de fotoabsorción en el cual la energía del fotón se pierde en la excitación de un electrón periférico y este efecto fotoeléctrico varía de acuerdo al número atómico del elemento, lo cual implica que el tejido óseo absorberá una mayor cantidad de irradiación que los tejidos blandos y que la protección se debe hacer con elementos de número atómico alto.

El segundo fenómeno de absorción es el llamado "Efecto Compton" en el cual se produce un fotón secundario, requiriéndose una energía incidente mayor de 1.02 MeV. Este fenómeno es el que se produce principalmente en la terapia con cobalto.

Las unidades que se usan para medir la irradiación absorbida por los tejidos son *el rad*, que es la energía de un ergio absorbida por un gramo de tejido y *el gray* que es igual a 100 rads, dosis medida en julio/kg y *el Roentgen* que equivale a 0.01 grays en tejidos blandos. Los tipos de radiación usados en la práctica clínica son: Roengenterapia superficial o de contacto entre 10 y 100 kv; Ortovoltaje entre 110 y 400 kv; supervoltaje para energías de mega-electrón-voltio y mega-voltaje para los aceleradores de partículas de 4-25 MeV. Las diferencias entre estas energías son fundamentalmente que a mayor energía hay menor interacción con la piel y la dosis máxima se deposita a mayor profundidad.

Las técnicas de irradiación en general se denominan Teleterapia, cuando la fuente de irradiación está lejos del sujeto a irradiar como sucede en la cobalto-terapia y la telerrangenterapia. La segunda forma es la Braquiterapia en que la fuente de irradiación se coloca en contacto o dentro del tejido a irradiar como por ejemplo en la irradiación intersticial para implantes de lengua o en la irradiación intracavitaria que se usa para tratamiento del cáncer ginecológico, en el que se usan aplicadores especiales que contienen el material radioactivo.

El ideal de un plan de Radioterapia se obtiene cuando el volumen tumoral llamado el volumen blanco recibe la dosis máximo y los tejidos sanos que lo rodean así como los órganos contenidos en el área de irradiación reciban una dosis mínima obteniendo eliminación del tumor con mínima alteración de los tejidos normales (mínima morbilidad).

Para modificar los haces de irradiación se usan los filtros y los colimadores construidos con materiales de elevado número atómico; estos filtros pueden ser rectangulares o en cuña. También se usan compensadores, superficializadores y diferentes aditamentos como son los conos rectangulares, circulares, etc., para los diferentes tipos de tratamiento.

BASES BIOLOGICAS

Las radiaciones actúan principalmente sobre las cadenas de DNA produciendo daños reversibles o irreversibles y alterando la reproducción celular. A nivel de los líquidos celulares la ionización produce radicales OH y otros radicales libres que con el oxígeno forman moléculas de gran poder energético que perpetúan la acción radiobiológica. Una célula afectada por la radiación puede dividirse pocas veces más, antes de convertirse en estéril o puede permanecer funcional sin dividirse o sufrir algún retardo en la división al ser dañada en una forma no letal. El fraccionamiento de las dosis permite el fenómeno de la reparación y recuperación tisular produciendo lo que se denomina la curva de supervivencia que en las células de mamíferos indican la eficacia de las dosis de los diferentes tipos de células tumorales.

La sustancia que modifica los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes es el oxígeno molecular; esto tiene como consecuencia que las células tumorales hipóxicas tienen capacidad reducida para superar las lesiones subletales y se requieren más cantidad de irradiación. Esto llevó al modelo de los comportamientos celulares de un tumor según su tensión de oxígeno dependiendo de la distancia a los capilares. Estas células hipóxicas sufren reoxigenación después de la dosis de radiación o de citorreducción efectuada con cirugía o quimioterapia. También se ha tratado de sensibilizar estas células hipóxicas con sustancias químicas como los imidazoles.

Otro aspecto químico, práctico, es que la anemia incide desfavorablemente sobre la radiosensibilidad y radiocurabilidad de los tumores. En cuanto al ciclo de división celular encontramos que la fase mitótica es la más sensible y que la G2 es casi tan sensible como la M y que las células con período G1 corto son relativamente sensibles. Las células aumentan su resistencia a medida que se hallan en períodos G1 y S tardíos.

RADIOSENSIBILIDAD

Un tumor es radiosensible cuando puede ser erradicado con dosis que son tolerables por las estructuras normales circundantes.

En orden de radiosensibilidad son de alta sensibilidad los linfomas, leucemias, seminomas, disgerminomas y carcinomas de células de la granulosa; moderadamente radiosensibles los carcinomas escamocelulares; medianamente radiosensibles los tumores de tejido conectivo y vascular; ligeramente radiosensibles los adenocarcinomas y de baja radiosensibilidad los sarcomas. Esto tiene excepciones grandes, por ejemplo el rhabdomyosarcoma embrionario es radiosensible lo mismo que los tumores de tejido conectivo indiferenciados.

Según sean los objetivos de la radioterapia, ésta puede ser curativa, cuando se puede erradicar el tumor con una morbilidad tolerable por el huésped; paliativa cuando alivia los síntomas tales como hemorragia, dolor y obstrucción, etc., permitiendo un período asintomático con una sobrevida confortable.

Los modificadores de la respuesta a las radiaciones pueden ser físicos como, por ejemplo, el uso de radiaciones con alta transferencia lineal de energía (LET), como la terapia con partículas que superan los efectos desfavorables de la hipoxia; químicos como el oxígeno y los compuestos que tienen afinidad con electrones como son los imidazoles. También se han usado agentes citostáticos como el 5 FU, el Metrotexate y la actinomicina D.

Para reparar el daño tisular se están usando los

trasplantes de médula ósea, las hormonas como la prednisona y la dexametasona para disminuir el edema y la inflamación y el oxígeno hiperbárico.

PLANEACION DEL TRATAMIENTO

Se debe determinar el volumen tumoral principal utilizando exámenes clínicos y paraclínicos, actualmente la imagenología utiliza exámenes no intervencionistas como la ecografía y la tomografía computarizada y recientemente la resonancia magnética nuclear.

Se escoge el tipo de irradiación (Rayos X, Cobalto, Partículas, Radium etc.) y los campos y áreas a irradiar. Se aplican los modificadores del haz de irradiación como son los filtros, compensadores, etc. y se escoge la relación dosis-tiempo, escogiendo la estrategia, por ejemplo combinación de irradiación externa e interna, fraccionamiento alto diario para pequeños volúmenes, hiperfraccionamiento para altos volúmenes, dosis altas semanales, o dosis alta única.

Las áreas de investigación modernas incluyen el uso de planeamiento con asistentes computarizados, el uso de radiosensibilizadores y potenciadores de la respuesta; irradiación corporal con trasplante de médula, hipertermia, radioterapia con partículas y nuevas relaciones entre dosis-tiempo y volumen tumoral.

BASES DE LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA

D. NOREÑA

La Oncología Médica se estableció como subespecialidad hace unos treinta años y su principal función es la del manejo clínico del paciente con enfermedad diseminada y la formulación, aplicación y manejo de los efectos de agentes quimioterápicos, hormonales o modificadores de respuesta biológica; su importancia crece a medida que crecen las posibilidades de curación y paliación efectiva con ellos.

Para algunos sigue pareciendo irracional el cambio frecuente de drogas, el número interminable de acrónimos, la variedad de respuestas y la toxicidad de los tratamientos, que los confunden fácilmente. Sin embargo, para algunos tipos de cáncer, en algunos estados clínicos, el programa de quimioterapia es tan definido, que muchos no oncólogos se sienten con suficiente confianza para dirigir o administrar varios de los regi-

menes más conocidos; pero con frecuencia el tratamiento es tan complejo, la toxicidad tan severa o, sobre todo la modificación de una dosificación tan crítica, que sólo el oncólogo debe dirigir y aplicar el tratamiento, manejar su respuesta, su toxicidad y sus complicaciones; él es quien está bien informado sobre los principios básicos de la farmacología de las drogas contra el cáncer y el dolor, de la biopatología del tumor —incluyendo la cinética celular de los patrones de diseminación—, aspectos inmunológicos, epidemiología y técnicas de detección temprana, etc.

Este oncólogo clínico ayudará al médico de cabecera en quien el enfermo continúa creyendo y a quien confía la conducción de su manejo, pero quien no puede estar adecuadamente informado para ayudarlo en ese momento crítico de su salud, cuando se requiere tomar decisiones terapéuticas importantes, pero no será él quien prenda equipos de radioterapia o se vista de cirujano o el cirujano salir del quirófano a inyectar agentes hepato, nefro, cardio o mielotóxicos, en dosis y esquemas que cambian con frecuencia, o el radiote-

rapeuta apagar su fuente de cobalto o su acelerador lineal y asumir la responsabilidad quirúrgica o la administración de hormonas? Deberá ser el especialista adecuado para un tratamiento eficaz, quien procure el beneficio del paciente.

Mi misión hoy, al plantear la primera situación, es la de hacer una revisión esquemática de las bases de la quimioterapia, las distintas clases de agentes, su farmacología, y, en fin, una serie de datos que sensibilicen un poco a quienes aún no lo estén respecto de la bondad de esta tercera modalidad de tratamiento del cáncer (tercera desde el punto de vista histórico) que, con la radioterapia y, especialmente con la cirugía, constituyen los tres pilares de ese manejo multidisciplinario que debe ser el del paciente con enfermedad maligna.

El propósito de tratar cáncer con agentes químicos es básicamente el de prevenir la multiplicación de células tumorales, la invasión, las metástasis y, finalmente, la muerte del paciente. La mayoría de las drogas actualmente en uso parece tener su efecto primario sobre la multiplicación celular y el crecimiento del tumor. La multiplicación es característica de muchas células normales, así como de células cancerosas, por lo tanto, los agentes antineoplásicos también ejercen su efecto tóxico sobre aquellas, especialmente las de rápida renovación, tales como las de médula ósea, membranas mucosas y folículos pilosos.

Lo ideal al seleccionar un compuesto, es que tenga un marcado efecto inhibitorio o de control sobre la célula enferma con efecto tóxico mínimo sobre el huésped. Muchos de los regímenes actuales están constituidos por fármacos que inhiben o aún destruyen células neoplásicas, mientras preservan la médula ósea, y otros tejidos son sólo ligeramente afectados. El hallazgo de muchos de ellos se ha hecho por métodos sin ninguna lógica: todo compuesto, de cualquier clase, que llega al F.D.A. para su registro, es ensayado en cultivos de tumores y en animales de experimentación. Por ejemplo: la Procarbazona se estaba estudiando como tuberculostático; del estudio de linfomas se aisló la L-asparaginasa; por estudios biológicos se llegó a las mostazas nitrogenadas; la observación de que el insecticida op'DDD causaba necrosis de la corteza suprarrenal, llevó a usarlo con éxito en el carcinoma de esta glándula; se observó que el ácido fólico estimulaba el crecimiento de células leucémicas cuando se administraba para combatir la anemia de esos enfermos, entonces, un antifólico podría ser efectivo y empezó a usarse el Amethopterin o Methotrexate. En fin, podríamos hablar mucho rato de estos estudios pero, completemos esta información diciendo que de 1 5 a 20 mil productos nuevos por año, 20 o 30 van a etapas más avanzadas de investigación y de éstos, 4 ó 5 van a engrosar el ya importante arsenal de productos antineoplásicos.

Para que la aplicación de éstos dé resultados óptimos, es necesario considerar:

- I Las características biológicas de la enfermedad neoplásica.
- II La farmacocinética de los agentes que serán utilizados,
- III El huésped,
- IV Los agentes citotóxicos,
- V Su uso clínico y
- VI La respuesta de la enfermedad al tratamiento

I. Sobre las características biológicas de la enfermedad neoplásica, podemos decir que un control efectivo del crecimiento tumoral por las drogas debe estar basado en conocimiento de: 1. cambios cualitativos y cuantitativos resultantes de la transformación de la célula normal, que incluye cambios heredables de la "stem cell"; 2. lo que se conoce sobre cambios genotípicos y fenotípicos comprometidos en la diferenciación anormal de las células. 3. inhibición a nivel de función de síntesis macromolecular de DNA, RNA o proteínas, o de la adecuada función de éstas; una buena proporción de células morirá y cada vez que el tratamiento se repita, morirá, no el mismo número de células, sino la misma proporción.

Recordemos brevemente el **ciclo celular normal**, con sus distintas etapas:

G₁ (GAP). Fase inicial postmitótica, durante la cual se producen enzimas necesarias para la obtención del DNA. RNA y otras proteínas; **S** o periodo de síntesis del DNA, tras el cual viene, **G₂** o premitótica, en la cual hay más síntesis de RNA y proteínas; **M** Mitosis, al final de la cual habrá dos células, que pueden pasar a reposo **G₀**, o iniciar otro ciclo. En **G₀**, son prácticamente insensibles a la quimioterapia.

La duración del ciclo, que llamamos TC, puede variar entre 1 y 5 días. Cuanto más corto el ciclo, mayor efecto de la droga, observable en tejidos normales de rápida división como la médula ósea, mucosa gastrointestinal y folículo piloso.

La masa de células tumorales. El intervalo entre la transformación de la primera célula y la aparición de un tumor detectable puede variar entre meses y años, o no ser perceptible clínicamente en la enfermedad maligna sistémica como el mieloma múltiple, algunos linfomas y algunos carcinomas y sarcomas con metástasis tempranas de focos primarios pequeños.

El número total de células en el tumor, el cual puede ser afectado por la rata de crecimiento, la exfoliación y la necrosis.

II. Veamos ahora algunos puntos de importancia en la **farmacocinética de las drogas antineoplásicas:**

A. Por el sitio donde actúan, las drogas pueden ser: 1. Específicas, 2. Ciclo específicas y 3. No específicas.

B. Por su absorción, la cual determina la vía de administración, su índice afecta la concentración y en consecuencia, la exposición de las células a la sustancia química. De acuerdo con esto se elaboran esquemas de tratamiento: *intermitentes*, con dosis altas; *continuos*, con dosis bajas; *de infusión continua*, con concentraciones altas, y dosis *orales diarias*, bajas.

C. **Por su distribución.** La concentración y efectividad pueden ser aumentadas por la administración local y regional, incluyendo la instilación en cavidades o en un miembro u órgano, mediante técnicas de perfusión.

D. **Por su biotransformación.** La podemos ilustrar con el ejemplo clásico de la Ciclofosfamida, sustancia inerte hasta cuando la oxidación mixta del hígado la activa. Y el ejemplo contrario, de inactivación de la 6-MP, la cual normalmente es catabolizada por la xantino-oxidasa. Si se suministra allopurinol, la xantino-oxidasa es inhibida y la toxicidad aumenta.

e. **Por su excreción.** Sus patrones determinan la toxicidad y la dosificación. Ej.: el MTX es principalmente excretado por riñón; en presencia de daño renal, las dosis deberán ser reducidas. En caso de daño hepático u obstrucción biliar, la VCR o ADR, que se excretan por estas vías, se retendrán y la toxicidad será mucho mayor.

F. **Resistencia de las células tumorales a la quimioterapia.** La *heterogeneidad*, característica de una población de células tumorales, contribuye al desarrollo de resistencia a la acción de agentes químicos. Pequeños grupos de células tumorales resistentes a las drogas pueden sobrevivir a la quimioterapia, proliferar y llegar a constituir el tipo celular predominante en un tumor. Esta secuencia de eventos podría explicarlas respuestas mixtas a los tratamientos y las mejorías seguidas de progresión de la enfermedad, cuando se administra continuamente la misma droga. Varios **mecanismos de resistencia** han sido demostrados. Los hay: 1. *Intrínsecos y primarios:* (Farmacológicos, bioquímicos o kinéticos) y, 2. *Adquiridos o secundarios:* (Destrucción selectiva y cambios adaptativos). Entre éstos tenemos: a) cambios de la permeabilidad de la membrana, b) reducción de enzimas activadoras, c) aumento de enzimas inactivadoras, d) aumento de producción de metabolitos normales que compiten con los antagonistas y e) desarrollo de nuevas vías metabólicas.

Hay programas activos de investigación, entre ellos los de Hamburger y Salmón, mediante ensayos "*in vitro*" que permiten probar la resistencia o sensibilidad de determinados tumores a diferentes drogas.

G. **Espectro de efectividad de las drogas:** Su estudio se hace mediante: 1. *Ensayos preclínicos* en sistemas de laboratorio de crecimiento rápido y 2. *Ensayos clínicos* de: **Fase I:** para determinar el efecto sobre variedad de tumores, bien sea orientados a la droga o a la enfermedad. Comprende: *Estratificación y Randomización*. Se mide por respuesta objetiva, completa, parcial o progresión de la enfermedad y **Fase II:** comparación de agentes y estandarización de técnicas de aplicación. Se miden en sobrevida, intervalo libre y tiempo de progresión.

III. EL HUESPED:

A. **Efectos sistémicos en su metabolismo:** en todo paciente que vaya a ser objeto de tratamientos con quimioterapia, deberá considerarse: 1. su estado de nutrición, 2. la presencia de infecciones, 3. su estado

hematológico, 4. su estado emocional, 5. su nivel de actividad y 6. otras.

B. **Respuesta del huésped al tumor:** la poca o ninguna movilización de defensas debida a la práctica identidad de tejidos normales y tumorales, hacen suponer que la acción de las drogas a emplear debe ser de alto índice, lo cual impone restricciones en cuanto a manejo, dosificación, conocimiento de algunos aspectos clínicos y farmacológicos.

IV. LOS AGENTES CÍTOTOXICOS:

A. **Clasificación:** 1. alquilantes, 2. antimetabolitos, 3. productos naturales, 4. antibióticos, 5. nitrosoureas, 6. misceláneos, 7. hormonales e inhibidores de hormonas y 8. modificadores de la respuesta biológica.

1. **Agentes alquilantes:** actúan mediante transposición electrófila de radicales CH₃ que interfieren en la función de replicación del DNA y son: a) *mostazas nitrogenadas*, b) *derivados de la Ethilenimia* y c) *alkil Sulfonatos*.

2. **Antimetabolitos:** actúan debido a la similaridad con metabolitos naturales, los cuales son equivocadamente tomados por las células, a) *Antifólicos o análogos del ácido fólico*, b) *antipirimidinas o análogos de la pirimidina*, c) *antipurinas o análogos de las purinas*.

3. **Productos naturales:** a) *antimicóticos*. *Alcaloides de la Vinca*, b) *enzimas*, c) *Derivados de Podophyllum*.

4. **Antibióticos**

5. **Nitrosoureas**

6. **Misceláneos:** a) *Sales de metales*, b) *sustitutos de la urea*, c) *Derivados de la Methilhidrazina*, d) *Triazinas*.

7. **Hormonales e inhibidores de hormonas:** tienen efectos diversos a nivel celular y son: a) *Hormonales:* estrógenos, andrógenos, progestágenos y adrenocorticosteroides. b) *Inhibidores de hormonas:* antiestrógenos, antiandrógenos, análogos de hormona gonadotropina, inhibidores de la corteza suprarrenal e inhibidores de la síntesis hormonal.

8. **Productos biológicos y modificadores de la respuesta biológica:** definidos, los primeros, como productos de genomas de mamíferos y los segundos, como agentes que alteran respuesta biológica en la interacción huésped-tumor. Son parte de la inmunología, pero comprenden también el uso de la biología molecular genética recombinante y tecnología de hibridoma; de todos, se obtienen sustancias con actividad anticancerosa que constituyen la **inmunoterapia**. El **Sistema inmune** consta de varios compartimientos celulares: a) **células T:** citostáticos o citotóxicos, b) **células B:** producen anticuerpos que pueden distinguir la célula tumoral de la normal, c) **macrófagos:** sistema un poco primitivo con alguna actividad anticancerosa y d) **células asesinas:** naturales, menos primitivas y menos específicas.

Los sistemas de defensa humoral y celular responden a **mediadores humorales** que son estimulados o inhibidos por sustancias biológicas. Ellos son: a)

inmunoterapia no específica: *productos bacterianos, inmunomoduladores químicos, inductores de interferón* y b) **tecnología recombinante del DNA:** o *ingeniería genética*, una verdadera revolución y consiste en la incorporación de un segmento de DNA que contenga un gene deseado de un vector, un plásmido, y éste en *Escherichia Coli*, la cual es cultivada y genera una solución de alta actividad biológica, c) **Lymphokinas/Cytokinas:** son moléculas secretadas por células, "comunican" con otras y las dirigen. Las más importantes son: *Interferones:* familia de proteínas producida por células estimuladas por varios agentes. Fueron los primeros identificados y son las primeras sustancias anticancerosas producidas mediante ingeniería genética. Los α , β y γ , tienen varias funciones, incluyendo la inhibición de la replicación viral. Son también inmunomoduladores, estimulan sistemas enzimáticos intracelulares, prolongan e inhiben la división celular con efecto antiproliferativo; *Thymosinas:* producidas por el timo; *Interleukin 2 (IL-2):* producido por células T ayudadoras, tienen valor en cáncer y en SIDA; *Factor activador de macrófagos:* éstos, ya activados, distribuyen células tumorales selectivamente como células extrañas; *Lymphotoxinas:* liberadas por linfocitos estimulados por un antígeno. Pueden inhibir carcinogénesis; *Factor Necrótico Tumoral (TNF),* producto de macrófagos, tienen cierta selectividad. *Factores de crecimiento y transformación:* segregados por células transformadas y que modifican células normales. Su secreción ha sido asociada con la presencia de oncogenes y d) **Anticuerpos monoclonales:** el reconocimiento de que hay antígenos asociados a tumores en las células cancerosas y de que pueden producir anticuerpos que reconocen estos antígenos, ha orientado hacia la terapia "blanco" específica, facilitada con las nuevas técnicas de producción masiva de anticuerpos mediante las técnicas de hibridomas.

Está demostrado que los anticuerpos pueden ser administrados sistémicamente y que se localizan en focos de células tumorales. Los hay para melanoma, mama, colon, pulmón y ovario, entre otros. Además, conjugados con isótopos, toxinas y drogas, sirven para localización, actividad específica y toxicidad. Los no conjugados pueden tener efectos terapéuticos y localizarse específicamente en las células del cáncer; en estudios de melanoma son bastante demostrativos. La principal limitación en el uso de seroterapia es la respuesta inmunológica al anticuerpo administrado.

Los anticuerpos marcados con isótopos radiactivos son de enorme potencial en diagnóstico.

V. USO CLÍNICO DE AGENTES CITOTÓXICOS:

A. Indicaciones: la quimioterapia es usada para: 1. curar ciertas enfermedades malignas, 2. paliación en enfermedad avanzada, cuando los beneficios son mayores que los efectos colaterales y 3. tratar pacientes asintomáticos, cuando el Ca es agresivo, como en la leucemia o el carcinoma de pulmón CP o cuando el tratamiento demuestra que reduce la recaída y aumenta el período libre.

B. Contraindicaciones: pueden ser *absolutas o relativas*, cuando. 1. no hay facilidad para evaluar la respuesta o controlar las reacciones tóxicas, 2. la sobrevida esperada es muy corta. 3. las condiciones generales del paciente son malas y 4. los pacientes asintomáticos, con tumores y evolución muy lenta, en quienes se utilizará sólo cuando se justifique.

VI. RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA:

A. Toxicidad: es generalmente severa y depende de: a) agente específico, b) dosis, el frecuencia de administración, d) vía de administración y e) factores pre-disponentes.

Las manifestaciones más frecuentes son: mielotoxicidad, náusea, vómito, ulceración de mucosas, alopecia y algunas otras.

Algunos productos tienen una *toxicidad selectiva*, como por ejemplo: a) los alcaloides de la Vinca producen neurotoxicidad, b) la Ciclofosfamida produce cistitis hemorrágica, c) las Antraciclinas producen miocardiopatía, d) las Bleomicinas producen fibrosis pulmonar, e) el Cisplatinum produce nefrotoxicidad y f) la Asparaginasa produce anafilaxis.

B. Algunos tipos de cáncer son: *curables con quimioterapia* y entre ellos, tenemos: el cariocarcinoma, la leucemia linfocítica aguda y mielocítica aguda, las linfomas de Hodgkin, histiocítico difuso, nodular mixto y de Burkitt, las carcinomas de ovario, testículo y vejiga, el tumor de Wilms, el sarcoma de Ewing y el rhabdomyosarcoma embrionario.

Existen tumores en los cuales hay *respuesta con mejoría de sobrevida* entre las cuales están la policitemia Vera, las leucemias mieloides crónicas y linfocítica crónica, el linfoma linfocítico nodular, el mieloma múltiple, las carcinomas de cabeza y cuello, mama, estómago, riñón, próstata, endometrio y corteza suprarrenal, el meduloblastoma, el neuroblastoma, el glioblastoma, el insulinoma maligno y el carcinoma de partes blandas.

Con otros se obtiene *poca respuesta, pero igual sobrevida* como sucede con el adenocarcinoma de pulmón, las carcinomas de cérvix, colon, tiroides, recto, hígado y pene y con melanoma maligno.

C. Al hablar de la Farmacocinética hicimos algunas deducciones, entre ellas, las más importantes por su aplicación, son: 1. *la poliquimioterapia:* el uso de fármacos en combinación permitiría el ataque a la célula por distintos mecanismos y en diferentes fases del ciclo, aumentando la efectividad del tratamiento; 2. *la Quimioterapia Neo-Adyuvante o Preoperatoria* y 3. *la Quimioterapia Adyuvante:* el uso temprano de agentes que actúan sobre micrometástasis.

Las drogas utilizadas deben: ser efectivas cuando se usan solas: tener bases bioquímicas que permitan sinergismo; tener diferentes mecanismos de acción; producir toxicidad en órganos o sistemas diferentes; presentar la toxicidad en lapsos diferentes y administrarse en cursos cortos, repetidos, para minimizar la inmunosupresión.

Existen algunas **ventajas de la Poli-quimioterapia:** prevención de formación de colonias resistentes (heterogenicidad); efecto sobre células en diferentes etapas del ciclo; potenciación, por su efecto en dife-

rentes etapas de un proceso bioquímico; interacción; mayor posibilidad de acceso a los santuarios por solubilidad o afinidad tejido-droga y algunos agentes rescatan al huésped de los efectos tóxicos de otra droga.

MORBILIDAD EN LOS TRATAMIENTOS ONCOLOGICOS

A. AMBRAD

En el campo de la oncología son frecuentes las complicaciones o morbilidad secundarias a los tratamientos empleados. Este hecho hace que sea necesario tener conocimientos claros para poder prevenir o detectar su aparición tempranamente.

Son al menos tres los tratamientos empleados en oncología, cada uno con morbilidad diferente, a saber: cirugía, radioterapia y quimioterapia. Hay factores determinantes como son el tipo de tumor, su tamaño, extensión, localización, metástasis ocultas con además de la edad y el estado general del paciente. El análisis global de estos factores permite elegir el tratamiento más adecuado y con menos morbilidad asociada. Es importante también considerar la posible morbilidad sicosocial asociada al tratamiento con el fin de evitar invalidez o disminución en la calidad de vida.

Morbilidad asociada a cirugía: cada vez se usa menos la cirugía radical curativa ya que se asocia a morbilidad alta y cada vez es más frecuente el diagnóstico precoz del cáncer lo que lleva a cirugías menos drásticas.

La cirugía oncológica es una subespecialidad claramente establecida que prepara adecuadamente al cirujano general en el empleo de métodos combinados de tratamiento. La Cirugía Oncológica exige la existencia de un margen adecuado de tejido libre de tumor para que ésta sea posible. Si se cumple esta exigencia se asegura en gran parte el éxito del tratamiento. Existen al menos cuatro tipos de cirugía oncológica: la curativa, la preventiva, la paliativa (que tiene como objeto corregir complicaciones como obstrucción, hemorragia, descompresión etc.) y la reconstructiva o reparadora de secuelas del tumor o de los tratamientos empleados.

La morbilidad quirúrgica asociada a los estadios incipientes del cáncer debe limitarse a defectos funcionales pequeños o estéticos mientras que en la cirugía curativa de tumores grandes puede desmejorarse la calidad de vida por los grandes destrozos de tejido sano vecino. En caso incipiente (estadio I) la cirugía curativa cuenta con ventajas como son: el compromi-

so de poco tejido normal, el tiempo de tratamiento y el permitir estudio completo de anatomía patológica para clasificación de la enfermedad.

Morbilidad asociada a la radioterapia: la radioterapia es el tratamiento de tumores malignos y enfermedades asociadas mediante el uso de diferentes tipos de irradiaciones, que en ocasiones se emplean también para afecciones benignas de la piel y en algunos estados inflamatorios. La radioterapia tiene indicaciones absolutas como terapia única o asociada dependiendo del tipo de tumor o de la extensión de éste.

Con frecuencia se recomienda en pacientes cuyo estado general no es lo suficientemente bueno para tolerar una cirugía mayor aunque esta indicación debe plantearse con cuidado ya que la respuesta de estos pacientes es igualmente mala cuando se emplea este método terapéutico asociándose a menos sobrevida y a mayor morbilidad.

La existencia de equipos de supervoltaje ha permitido mejorar la profundidad de la irradiación, la menor invasión de tejido vecino y la dosificación más precisa de ésta. El mejor conocimiento de la genética del cáncer, de su histología y radiobiología han hecho de la radioterapia un arma terapéutica cada vez más eficaz.

No debe aceptarse morbilidad alta asociada a radioterapia en ningún paciente menos aún en aquellos casos de estadios incipientes. Puede presentarse morbilidad menor y regresiva en los tejidos normales comprendidos entre el área irradiada. Lo que más frecuentemente se presenta es: eritema de la piel, radioepitelitis y radiodermatitis sin ulceración. Los elementos sanguíneos pueden sufrir con este tratamiento presentándose anemia y linfopenia.

Estos efectos secundarios asociados a los ocasionados por el tumor producen un deterioro en el estado general del paciente, náusea, vómito, pérdida de apetito, astenia y adinamia, cuadro éste conocido como "mal de irradiaciones". Esporádicamente puede presentarse cistitis y rectocolitis cuando estos órganos están comprendidos en el campo irradiado. La morbilidad asociada a irradiación en los casos avanzados de cáncer es mayor y permanente como podrían ser fibrosis tisular, edema linfático, radionecrosis, tabicamientos vaginales, fistulas etc. Aparecen por las

condiciones mismas del tumor y por la acción de la radioterapia.

Para explicar los efectos de irradiación sobre la célula es necesario comprender los fenómenos internos que se producen en los componentes celulares y que dependen de la cantidad de irradiación, de la longitud de onda de la misma y del tiempo empleado, así como del grado de diferenciación celular, el estado de mitosis y del porvenir cariocinético de las células afectadas. Se acepta que la célula viva tiene dos funciones principales como son la nutrición y la reproducción; estas dos funciones son influidas profundamente por la irradiación ocasionando cambios profundos primero en la reproducción y posteriormente en el estado nutricional de la célula. Este hecho determina diferencias importantes en la respuesta obtenida a la irradiación y permite clasificar la sensibilidad de cada uno de los tejidos a esta modalidad terapéutica.

Son varios los cambios que pueden sufrir las células antes de morir por irradiación: citolisis, degeneración, necrosis, trastorno reproductivo. Algunas células pueden parecer no haber sufrido ninguna modificación morfológica pero presentan perturbaciones en la fase mitótica como irregularidad en la división, detención en el proceso con degeneración y citolisis posterior. También pueden aparecer células hijas monstruosas con comportamiento híbrido e incapacidad reproductiva. Estos cambios pueden permanecer latentes por algún tiempo para manifestarse posteriormente originando lo que Regaud y Lacassagne denominan "distrogias latentes de manifestación tardía" que no son mortales pero pueden transmitirse por herencia.

La radiosensibilidad de los tejidos es diferente y puede aún mostrar variaciones dentro de un mismo tejido. Está condicionada por la estructura y la composición celular y por el estado de reposo o de división cariocinética en la cual se encuentren las células. Basados en estos conceptos Bergonie y Triboudeau plantearon la ley de correlación entre la fragilidad a la irradiación y la actividad cariocinética celular que dice:

"Un tejido es tanto más radiosensible cuanto mayor es la actividad cariocinética". Los tejidos más sensibles son aquellos que están en vía de proliferación rápida. Esto explica la acción tan activa de las irradiaciones sobre las neoformaciones.

Una célula es tanto más vulnerable a la acción de los rayos cuanto más joven es la fase del ciclo evolu-

tivo que tiene que recorrer. Los tejidos jóvenes son más fácilmente destruibles que los tejidos adultos.

Cuanto menos diferenciación fisiológica y morfológicamente es una célula más sensible es a la acción de las irradiaciones". Esta ley se considera la base de la radioterapia.

Morbilidad asociada a quimioterapia: la quimioterapia ha abierto una puerta de grandes esperanzas al control sistémico del cáncer, asociada a la inmunoterapia. Sin embargo no es en este momento la modalidad terapéutica de elección para los tumores sólidos.

En su evaluación existe dificultad para demostrar su acción sobre tumores ocultos y ésta se hace al comparar estadísticamente los estados de supervivencia cuando se asocia su uso a otras modalidades terapéuticas.

Con la aplicación de la quimioterapia se presenta morbilidad inmediata que suele ser pasajera si es tratada a tiempo. También puede presentarse morbilidad tardía usualmente de tipo permanente, dependiendo del tejido comprometido y de las características histológicas de él. Es más frecuente su aparición en los tejidos de renovación con grado de proliferación como la mucosa o la faringe, el tubo digestivo, la mucosa vesical y la del tracto genitourinario masculino y femenino así como en el sistema hematopoyético. Existe también relación con el tipo de fármaco utilizado.

El concepto actual es, entonces, la utilización de combinaciones de modalidades terapéuticas con el fin de lograr una mejor sobrevida con menor morbilidad. El orden en que se empleen dependerá de la evaluación de cada caso y del grado de extensión del tumor.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BONADONA G. Morbilidad en los Tratamientos con Quimioterapia. Manual de Oncología Médica 1987.
- 2.- DEVITA Jr VR. Principios de Quimioterapia. Cáncer 1984; 124-144.
- 3.- HELLMAN S. Principios de Radioterapia. Cáncer 1984; 98-121.
- 4.- LACASSAGNE- GRICOUROFF. Action des radiations sur L es tissus Masson. Paris 1 941.
- 5.- LAMARQUE P. Les bases physiques et Biologiques de la Roentgentherapie. Masson. Paris 1942.
- 6.- REGAUD CL, LACASSAGNE A, FERROUX R. Fondements Physiologiques et techniques de la radiotherapie des cancers. Institut du Radium de Paris. Janvier 1925.
- 7.- ROSEMBERG SA. Principios de la Cirugía Oncológica. Cáncer 1984; 89-97.