

Profilaxis, detección y prevención

GERMAN GARCIA*

Sería inexacto y pretencioso hablar de profilaxis del cáncer. Esta no existe en verdad, y únicamente podemos, con rigor y veracidad, mencionar elementos, quizás determinantes, que en la producción de ciertos cánceres, integran galaxias del fenómeno canceroso.

Podríamos decir que lo único factible es disminuir el riesgo que favorece la producción de ciertas neoplasias malignas, pero en modo alguno puede afirmarse, poseer la capacidad de evitarlas.

Quizás para disminuir el evidente riesgo del tabaco, sería productivo elevar de una manera sustancial el precio de este producto, lo cual puede conducir a la aparición de los mercados negros y a aumentar esta biosfera de consumo en la cual nos agitamos. Por otra parte en medios científicos, se han gastado cantidades inusitadas de dinero en investigaciones sin finalidad ni rigor. Alguien ha dicho que en la investigación básica del cáncer estamos sumergidos en un auténtico Vietnam en el cual la relación costo rendimiento estaría representada por un coeficiente inmenso.

En un intento de sistematización de lo que voy a decir, consideremos que el fenómeno de la cancerogénesis puede calcarse sobre el antiguo esquema de Berenblum,¹ en el cual existirían dos fases fundamentales en el fenómeno: la primera, la de *inducción* y la segunda de *promoción*: en la primera, actúan elementos que por diversas vías, y

a través de múltiples mecanismos, llevan la célula a una mutagenicidad de su núcleo, y a la aparición de una cepa de células que, proliferando verticalmente van a conducir al cáncer, fenómeno que actualmente se admite como irreversible.

El cáncer humano nada tiene que ver con la experiencia de laboratorio en la cual un agente, actuando sobre determinada especie de animal, es capaz de producir un cáncer.

En el hombre, por el contrario, debemos admitir la existencia de galaxias o complejos de cancerización constituidos por múltiples elementos que confluyen y constituyen un sistema en el cual muchos componentes, si no suficientes, sí al menos, los necesarios para integrar el complejo de causalidad.

Los esposos Miller,² han calculado que, aproximadamente, el 25 por ciento de los cánceres mamararios están relacionados con la edad del primer embarazo; aproximadamente otro 25 por ciento tiene que ver con el contenido en grasa de la dieta y un 20 por ciento con la historia familiar. De todas suertes, debemos modificar nuestra idea clásica de cancerización y reemplazarla por un concepto de mecanismos de producción multifactorial del cáncer, si bien debe existir un factor predominante sin el cual la mayor parte de los cánceres no se percibirían.

De acuerdo al esquema mencionado, la cancerización consta de dos fases: una de iniciación, en la cual la célula se canceriza irreversiblemente y según la hipótesis actual una única

* Académico titular.

célula es el origen de un cáncer; existe un segundo momento de promoción en el cual esta célula mutagenizada se pone en actividad y origina el cáncer clínico genuino. Entre iniciación y promoción puede transcurrir un gran lapso, y quizás alguno de los mecanismos de prevención de que disponemos podrían actuar en el intervalo que separa ambas fases. Al poder ser largo este intervalo quizás tengamos la posibilidad de actuar y mediante el conocimiento de los elementos que actúan en él, ejercer la verdadera prevención de ciertos cánceres.

Voy a referirme en primer lugar a la fase de iniciación y a los mecanismos que teóricamente se podrían oponer a la misma.

La manera de actuar sobre esta fase de iniciación constituye una nueva disciplina, mejor dicho, la aparición de un nuevo término en la oncología científica que es el de *quimioprevención*. Esta quimioprevención podría llevarse a efecto mediante tres procedimientos:

1) Inhibición de la fase de inducción mediante el efecto de oxidantes fenólicos, tales como el tolueno, administrado antes o simultáneamente a la exposición del agente que suponemos cancerígeno sobre el sistema celular susceptible de cancerizarse.

Este mecanismo de prevención se basa en el hecho de que lo que llamamos cancerígenos, son realmente premonitores o precursores del cancerígeno verdadero y que ha de ser potencializado fuera o dentro del organismo para que se origine este último, susceptible de mutagenicidad de la célula madre de la neoplasia maligna.

También por los esposos Miller, y mediante la investigación de un alto nivel científico se ha llegado a la conclusión de que todos los agentes premonitores de la constitución del verdadero cancerígeno son sustancias que necesitan ser oxidadas ya que sus moléculas son deficientes en electrones, los cuales les serían proporcionados por agentes oxidantes. De suerte que encontramos ya un primer momento en el proceso de cancerización celular, en el cual ha de introducirse una oxigenación que provee los electrones faltantes en la molécula premonitora. La administración de agentes antioxidantes sería un mecanismo para prevenir, a nivel molecular, la integración de lo que los Miller llaman el cancerígeno final; genéricamente, las sustancias químicas que actuarían en este mecanismo de prevención pueden ser llamadas agentes de bloqueo.

2) Un segundo mecanismo de quimioprevención sería el de inhibición o supresión de la respuesta celular a los agentes cancerígenos ya situados en la célula blanco; este mecanismo es realizado por todo un grupo de sustancias conocidas genéricamente con el nombre de retinoides entre los cuales la más conocida quizás es la vitamina A, o mejor dicho, isómeros de la vitamina A.

Estos compuestos actúan inhibiendo la fase de promoción de la neoplasia, a la cual hemos aludido; la diferencia respecto al primer mecanismo mencionado es que pueden actuar posteriormente a la acción del agente cancerígeno, en lugar de actuar simultáneamente o anteriormente al mismo, como tiene lugar en el primer mecanismo mencionado.

De todas suertes, existe la posibilidad de prevenir el cáncer, incluso en individuos que ya han sido sometidos a la exposición de un cancerígeno completo.

3) Por último, existe el mecanismo que incluye la actuación del selenuro de selenio. El selenio puede inhibir la progresión del proceso de cancerización actuando en diversos lugares y momentos de la misma.

Siempre dentro de este nivel de prevención molecular son básicos los estudios de los esposos Miller, los cuales afirman que la mayoría, si no todos los cancerígenos químicos, son ya o pueden ser convertidos *in vivo* en lo que ellos llaman derivados reactivos electrofílicos, es decir, compuestos en los que ya se ha realizado la oxidación y la incorporación electrónica a la que aludimos anteriormente. Si estos elementos electrofílicos se combinan con los grupos nucleofílicos en los componentes celulares y, especialmente, con los ácidos nucleicos y las proteínas; esto representaría un hecho inicial en la inducción del cáncer, es decir, en la primera fase que consideramos al principio de esta exposición.

En este mecanismo de unión y de mutagenicidad celular intervienen las monooxigenasas del retículo endoplásmico, y es de gran importancia el reconocimiento de que la actividad en este proceso depende de mecanismos nutricionales del huésped.

Esquemas generales para la cancerogénesis producida por productos químicos

Parece existir evidencia de las reacciones que se presentan entre los productos electrofílicos con el

DNA, consistentes en la mutagenicidad de las formas nucleofílicas y en la correlación que existe entre las mutagenicidades y las cancerigenicidades de sustancias químicas y metabolitos.

Este es un asunto que representa actualmente un dilema difícil de resolver.

Parece ser que la mutación del DNA o algún otro cambio en la información genética de la célula, causado por la reacción con los reactivos electrofílicos, es el hecho inicial en la cancerogénesis producida por sustancias químicas; sin embargo, no existen evidencias de toda esta fenomenología, y es muy posible que en algunos casos el hecho primario y los cambios producidos no sean de índole genética.

Otro asunto que no ha sido suficientemente estudiado es qué cancerígenos químicos y/o sus metabolitos puedan participar en la fase de promoción de la cancerogénesis.

La acción promotora de los ésteres del phorbol, que son potentes promotores para la tumorigénesis cutánea del ratón, así como el efecto del fenobarbital y de ciertos hidrocarburos clorinados que actúan como causa de la cancerogénesis hepática en la rata, no dependen de su electrofilia.

Implicaciones de todos estos estudios para la prevención del cáncer humano

El conocimiento de la electrofilia de un compuesto, su existencia o ausencia, pueden conducir hacia su eficacia cancerígena siendo eficiente su supresión.

De la misma suerte, podría actuarse profilácticamente escogiendo productos similares que ejerzan también un enlace covalente con macromoléculas nucleares. Es decir, utilizar productos de identidad química pero que no produzcan unión covalente *in vivo*.

Es evidente que, en gran parte, la cancerigenicidad de un producto depende de su capacidad mutagénica para el DNA.

Pudiera decirse en primera aproximación que la mayoría de los mutágenos químicos finales son electrofílicos que llegan a producir componentes de adición al DNA.

En general, las actividades mutagénicas y la cancerogénesis suelen actuar paralelamente.

Sin embargo, existen múltiples excepciones a esta similitud, muchas de ellas debidas a que las pruebas de cancerigenicidad y mutagenicidad son hechas en sujetos biológicos diferentes en los cuales, el metabolismo intermediario puede ser muy distinto.

Podría decirse que el proceso canceroso genético parece ser mucho más complejo que el mutagénico.

Es de gran importancia determinar el lugar donde específicamente actúan las sustancias químicas en el DNA, para de esta forma, determinar el efecto mutagénico.

Por último, la determinación de si un elemento es en verdad un cancerígeno en el animal intacto, requiere ensayos en el animal completo, lo cual constituye un procedimiento de gran carestía y exige un largo tiempo de experimentación.

De aquí que las pruebas a plazo corto muestren prioridad frente a las realizadas en animal entero.

Sin embargo, realizando investigaciones muy rigurosas de laboratorio para comparar mutagenicidad y cancerigenicidad de productos químicos, en roedores, la evaluación del riesgo probable en el humano, es muy difícil, ya que no existe identidad entre la acción cancerígena que un producto ejerce en un animal y la que ejerce en el hombre.

Por otra parte, el humano está expuesto a una gran variedad de productos químicos y sintéticos, en los alimentos, en el aire, en el agua, en las medicinas o incluso en las llamadas drogas sociales.

Muchas de estas alteraciones ocurren a través de la inducción de las monooxigenasas del citocromo P-450 o incluso de otros sistemas enzimáticos tales como la glutatona S-transferasa o la reductasa de la quinona.

Por otra parte, y esto es del mayor interés, el destino de ciertos productos químicos puede variar en función de la dieta, del uso del tabaco, o de ciertas medicinas e incluso el alcance de estas modificaciones puede ser influido por una base genética. En vista de todas estas complicaciones, es evidente que debemos ser muy cautos para evaluar cancerigenicidades e intentar minimizar la exposición de la población humana a agentes mutagénicos mediante la cuidadosa investigación epidemiológica.

Debemos intentar prudentemente reemplazar unas sustancias químicas por otras de menor actividad cancerígena o mutagénica, y evitarlas en situaciones triviales. Por el contrario, en muchas ocasiones no debemos renunciar al uso de productos de evidente actividad terapéutica, por el temor hipotético de un eventual y problemático riesgo para el cáncer. En suma, hemos de llegar a un equilibrio entre peligro y utilidad y no lanzarnos a conclusiones insuficientemente basadas en estudios carentes de rigor.

Esta situación problemática se acentúa aun más en la tecnología actual, donde la relación costo beneficio no siempre es valorada con rigor científico.

Según Berenblum, hace unos 40 años aproximadamente, el problema de la cancerización estaba simplificado al hecho de que no más del 5 al 10 por ciento de los cánceres humanos eran debidos a agentes ambientales, en tanto que el resto de los mismos eran de origen espontáneo. De suerte que la prevención de un cáncer parecía un hecho prácticamente imposible.

Las cosas han cambiado desde entonces: hoy entre el 70 y el 90 por ciento de los cánceres humanos está condicionado, al menos parcialmente, a influencias ambientales, si bien sabemos que sólo en una fracción de los casos, estos factores ambientales operan como cancerígenos insuficientes.

El hablar de cancerígenos completos, se significa que existen cancerígenos incompletos, que actualmente denominamos premonitores o precursores, y que existe toda una serie de factores asociados: cocancerígenos, agentes promotores, etc. los cuales deciden, en último término, el que un promotor pueda originar o no el desarrollo de un tumor genuino.

Bajo un punto de vista práctico, no es fundamental que tratemos de cancerígenos completos o incompletos ya que en unos u otros puede originar su supresión el desarrollo de un cáncer verdadero.

En realidad, todo lo que acabamos de decir se refiere a la prevención de la fase de iniciación de un cáncer, concepto ya establecido en 1929 por Berenblum.

Sin salirnos de esta fase de iniciación, existirían los siguientes métodos de interferencia de la misma, los cuales actuarían a tres niveles diferentes:

- 1) Durante el estadio de potencialidad cancerígena o, dicho de otra manera, del estadio precancerígeno.
- 2) Mediante mecanismos o agentes que actuarían durante el proceso de la acción cancerígena.
- 3) Por medio de agentes o mecanismos que actúan durante el estadio de postcancerización.

Ejemplo de interferencia a nivel precancerígeno sería el de producción de nitrosaminas cancerígenas en el estómago mediante la unión de nitritos y aminas secundarias.

Sabemos actualmente que este proceso de síntesis puede ser eficazmente inhibido por la presencia de vitamina C en el estómago.

He aquí la posibilidad de prevenir el desarrollo de un cáncer antes de que la cancerogénesis comience siquiera a actuar.

Otro ejemplo, y este más general, es el hecho de que la mayoría de los supuestos cancerígenos han de ser activados en el organismo, mediante la conversión enzimática en cancerígenos finales, antes de que exista la posibilidad de que se produzca la transformación en una auténtica célula tumoral.

Ahora bien, los precancerígenos verdaderos o premonitores pueden ser detoxificados enzimáticamente en el organismo a través de una competencia entre dos procesos enzimáticos; uno, de activación hacia el cancerígeno verdadero; otro, mediante el proceso intrínseco de detoxificación. He aquí otro método de prevención de cáncer en su fase de iniciación mediante la interferencia con el estadio de precancerización.

Una distinta posibilidad de prevención de cáncer en esta fase es el abatimiento tisular de la acción cancerígena: ejemplo de este mecanismo lo encontramos en el interjuego de diferentes hormonas en el cáncer mamario.

Modificando artificialmente el patrón hormonal tisular existe la posibilidad de que la glándula mamaria se haga menos sensible y susceptible de influencia al agente cancerígeno.

Es idea general que la fase inicial de la cancerogénesis está producida, según hemos dicho, por una mutación genética que proporciona a la célula una nueva información de tipo tumoral convirtiéndola entonces, en maligna, en una célula tumoral durmiente.

Ha sido tradicionalmente admitido que la mutación genética que origina la célula neoplásica es un cambio irreversible. Sin embargo, se admite actualmente que existen en el organismo enzimas que hacen retroceder la célula tumoral a célula, si no normal, al menos durmiente o tan solo, potencialmente maligna.

Aparece aquí, pues, otra posibilidad de prevención del cáncer mediante la estimulación de este proceso que bloquea el avance hacia estadios de acción cancerígena.

Fase de prevención

Siguiendo el esquema secuencial mencionado, inicialmente existen dos fases de cancerización: inducción y promoción.

La primera es una fase irreversible, esta es al menos la concepción más generalizada; la segunda

es la que desencadena la aparición del cáncer genuino clínicamente perceptible.

Entre ambas fases, iniciación y promoción puede mediar un intervalo hasta de 30 años y es precisamente en este intervalo donde quizás nos es más fácilmente posible realizar una acción de prevención o de profilaxia.

Los agentes capaces de actuar en este intervalo son denominados genéricamente anticancerígenos: el primero conocido fue, la mostaza azufrada que inhibe la cancerogénesis producida en la piel del ratón. Es el anticancerígeno más potente, pero desgraciadamente no aplicable, por su toxicidad, en el humano.

Recientemente, el ejemplo más conocido y quizás de más aplicación está constituido por el grupo de sustancias genéricamente llamadas "retinoides". Entre ellos la vitamina A es la de más fácil aplicación.

Estos anticancerígenos son también efectivos cuando su administración es realizada en un estadio avanzado de la neoplasia y durante un largo tiempo.

Hasta ahora todo es terreno de investigación; posee un carácter empírico y sería preciso profundizar en él ya que probablemente representa la posibilidad más viable de una prevención de los cánceres, es decir, la actuación sobre el intervalo que media entre inducción y promoción.

Un caso bien conocido en la práctica, es el del carcinoma *in situ* del cuello uterino, confinado a su sitio de aparición y producido quizás en un mecanismo venéreo por el virus HVS.

En esta modalidad de cáncer cérvico-uterino podrá lograrse una interferencia en el paréntesis que media entre inducción, venérea y cancerización genuina. El final de este paréntesis es la promoción del cáncer verdadero.

Conclusiones

En suma, hemos analizado, aunque muy brevemente la fase de inducción. Hemos hecho referencia a la aparición del cáncer genuino clínicamente perceptible y que aparece en el momento de la promoción. Quizás en esta hora, el mecanismo que nos parece más viable para realizar una prevención del cáncer es actuar en el intervalo que separa ambas fases.

Addendum

Desde la fecha en que, por razones editoriales no fue publicado este trabajo, leído en Agosto de 1981

en una sesión reglamentaria de la A.N.M. la investigación en el campo de la Prevención del Cáncer ha sufrido una rápida evolución y creemos por ello, necesario, ahora que va a ser publicado, añadirle este addendum que contiene datos e información que en aquel momento no eran conocidos o debidamente interpretados.

En el tiempo transcurrido ha ido configurándose un cuerpo de conocimiento que fue bautizado por Joseph F. Fraumeni Jr. como "Preventive Oncology" en el año de 1974.¹⁻³

Investigación Científica sobre la Cancerización a nivel Celular y Genómico

En esta área la biología molecular ha penetrado en la cancerización del DNA, bien por mutación puntiforme, bien por infección a nivel génico de un retrovirus (virus RNA).

Esta última modalidad incrimina la intervención de la transcriptasa reversa que permite la codificación de RNA a DNA. El retrovirus es hibridizado a un gen preexistente en el DNA celular cuya existencia se retrotrae a 600 millones de años.

Se ha dicho metafóricamente, que el organismo posee la semilla de su autodestrucción.⁴

Las mutaciones e hibridaciones descritas constituyen el denominado oncogeno, punto crucial en este momento, de la cancerogenicidad.⁵ La prevención de cáncer a este nivel hay que buscarla en un postulado de Nowell (1982). Al establecer que a nivel génico el hecho fundamental es la inestabilidad del genoma celular, responsable de la vulnerabilidad frente a agentes cancerígenos.

En la actualidad la investigación sobre agentes cancerígenos ambientales está en el control de gravedad, quizás super valorado, de elementos exógenos de cancerización.

La investigación de cancerígenos ambientales es llevada a cabo mediante pruebas a "corto plazo" y, especialmente en la *Salmonella Tifimorium* donde existe paralelismo entre mutagenicidad y cancerogenicidad sin que exista con frecuencia, de una manera convincente paralelismo entre estas dos variables.

La experimentación a "largo plazo", realizada principalmente en la rata, proporciona información más fidedigna respecto a agentes cancerígenos ambientales.

La prevención frente a cancerígenos podría ser realizada mediante antioxidantes, ya que la cancerización es un proceso de oxidación (cesión elec-

trónica de núcleos electrofílicos a nucleofílicos). En este mecanismo podría actuarse mediante la administración de retinoides, que inhiben la promoción (segunda fase de la Cancerización) o mediante selenuro de selenio que quizás inhibe lo que hemos denominado más arriba como mutación puntiforme a nivel génico.

Muy recientemente, Bernard Weinstein (1984), describe la posibilidad de identificar la magnitud probable de una cancerización mediante investigación a nivel químico-molecular de las estructuras llamadas aductos formados, por ejemplo, de la unión de un epóxido derivado del benzo(a)pireno y de un residuo de guanina del DNA celular. Esto tendría significación para identificar agentes exógenos más bien que factores genéticos lo cual abriría una vía promisoría de prevención a través del estudio de complejos moleculares. Todo ello podría denominarse quimo-prevención.⁷

También ha avanzado recientemente la investigación de la carcinógenesis a nivel cromosómico identificándose cada vez con mayor frecuencia aberraciones y otros disturbios cromosómicos en determinadas neoplasias y lesiones potencialmente neoplásicas.

Esto ha conducido a mecanismos preventivos, ya que la identificación de estas anomalías cromosómicas identificables, incluso prenatalmente, representan inestabilidad genómica, y con ella, como fue mencionado anteriormente, vulnerabilidad a cancerígenos ambientales.

La epidemiología constituye una experimentación humana la cual informa sobre patología geográfica, sobre variaciones de incidencias tumorales en los pueblos emigrantes y correlaciones entre diversos tubores y diferentes imágenes del *modus vivendi* de conjuntos humanos.

Todo ello ha llevado a conclusiones provisionales y también a normas y consejos que eventualmente deberán regir la conducta humana.

Es obvio que el valor de conclusiones y de normas, adquirirá su máxima significación cuando la investigación básica y el estudio epidemiológico coincidan en la aparición de un determinado cáncer, frente a un agente o a un mecanismo en estudio.

Este trabajo sólo involucra la intervención personal y la que conjuntamente resulta de la interacción entorno inmediato.

Un resumen de estas normas y consejos aplicables al individuo se encuentra en un informe especial de la American Cancer Society, en lo que concierne a Tabaco y Nutrición.⁸

Todo este *addendum* no significa más que el empeño de proporcionar una justificación rigurosa a la oncología preventiva.

Posiblemente, ésta deba ejercer su acción en el intervalo que media entre iniciación y promoción del proceso de cancerización, y quizás sea aquí donde las normas y consejos proporcionados al ser humano signifiquen la posibilidad de bloquear lo que podemos pensar ya que no es inevitable.

REFERENCIAS

1. FRAUMENI, J. J. Jr.: *Persons at high risk of cancer*. Nueva York, Academic Press, 1975.
2. DOLL, R.; PETO, R.: *The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. J. Natl. Cancer Inst., 1981; 66: 1191.
3. SCHOTTENFELD y FRAUMENI, eds.: *Cancer epidemiology and prevention*. Filadelfia. F. W. Saunders, 1982.
4. WEINBERG, R. A.: *A molecular basis of cancer*. Sci. Am, 1983; 249: 673.
5. *What do oncogenes do?* Res. New Sci., 1984; 249: 673.
6. WEINTEIN, B.: *Focus on molecular epidemiology*. Oncology News., 19; No. 1.
7. *Nutrition and cancer: cause and prevention*. An American Cancer Special Report. CA; Cancer Journal for Clinicians. 1984; 34: 121.