

Bases científicas del tratamiento oncológico multidisciplinario

I. INTRODUCCION

RODOLFO DIAZ-PERCHES*

En el campo de la oncología existe la falsa impresión entre el público y médicos no especializados, que el diagnóstico de cáncer equivale a muerte. Durante toda mi vida profesional he luchado por cambiar esta idea para que se acepte que "El Cáncer es Curable".

Es evidente que es una enfermedad grave, que requiere que los médicos generales y los especialistas no oncólogos, tengan los conocimientos y la sutileza necesarios para realizar el diagnóstico en el momento oportuno, si es posible aún antes del inicio de los síntomas.

Una enfermedad maligna, es un padecimiento de larga evolución. Tarda muchos años en hacerse aparente a partir de los primeros cambios celulares. Se sabe que el aumento de las células neoplásicas tiene una proporción geométrica hasta el momento en que, por su crecimiento desmesurado, le empieza a faltar los nutrientes y, a partir de ese momento, disminuye su velocidad de crecimiento, llegando a destruirse en su parte central por falta de nutrientes.

En ese momento, se van a encontrar células malignas con distinto grado de actividad reproductora, desde las muy activas (periféricas y bien nutridas), hasta las de actividad mínima (las más cercanas a la parte central necrótica), en donde los nutrientes son escasos.

Durante su evolución, desde el principio hasta el momento que se detecta clínicamente, estas células malignas tienen la oportunidad de metastatizar. Esta oportunidad varía con el tipo celular, con el sitio en el que se desarrolla y con su velocidad de reproducción. Se piensa que en términos generales, las células con baja actividad reproductora, aumentan su probabilidad de metastatizar con el tiempo. A medida que crecen, son mayores sus probabilidades de producir metástasis. En cambio, los tumores más anaplásicos, con mayor velocidad de crecimiento, presentan su mayor probabilidad de metastatizar en un momento en que su tamaño es aún pequeño.

Todos estos conocimientos y muchos más, han variado la estrategia del tratamiento, aunque se puede aceptar también que los tumores pequeños son susceptibles de ser curados con un sólo procedimiento terapéutico y, a medida que aumenta su tamaño, se requiere de la combinación de varios procedimientos y, aún así, disminuyen las posibilidades de curación.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 11 de abril de 1984.

*Académico numerario.

Por este motivo y, de acuerdo con nuestro Presidente el Doctor Kuthy Porter, se pensó en la conveniencia de revisar, en esta ocasión, las bases científicas de la terapéutica oncológica.

Para ello, se van a exponer los siguientes temas: "El Sujeto de Alto Riesgo" revisando los aspectos epidemiológicos de algunos de los tumores más comunes en nuestro medio, lo que define a las personas que, por distintos factores, se vuelven personas de mayor riesgo de desarrollar un cáncer. Se analizarán las bases científicas de la cirugía oncológica moderna, así como las bases de la radioterapia moderna y la Quimioterapia actual.

II. EL SUJETO DE ALTO RIESGO PARA DESARROLLAR CÁNCER

ALFONSO TORRES-LOBATON*

El incremento mostrado durante el presente siglo por las neoplasias malignas, se ha acompañado de un mejor conocimiento acerca de su biología y de su historia natural, situación que ha permitido, sobre todo en los últimos años, sentar las bases para identificar, hasta donde es posible, a los sujetos con mayor riesgo de padecerlas.

En nuestro país, donde las neoplasias malignas ocupan el segundo lugar como causa de muerte entre los 45 y 64 años, con cifras que sólo se ven superadas por las de los padecimientos cardiovasculares; destaca la localización correspondiente al útero, al estómago, pulmón, linfomas y leucemias, mama, colon y recto, próstata, cavidad oral y faringolaríngea; como las de mayor mortalidad por cáncer. (Cuadro 1)

Las localizaciones anteriores encabezadas por el cáncer del cuello uterino y el de la glándula mamaria, constituyeron el 67.9 por ciento de la totalidad de los enfermos con cáncer incluidos para 1982 en el Registro de Lucha contra el Cáncer de la Secretaría de Salubridad y Asistencia. En esta lista de cánceres más frecuentes, se incluyen a los sarcomas óseos y de partes blandas. (Cuadro 2)

En el 36 por ciento de las neoplasias que causan mayor número de muertes en nuestro país, y en el 50 por ciento de las consideradas como más frecuentes por el Registro Nacional del Cáncer para 1982, se han identificado grupos de factores de riesgo para padecerlas, los que son indispensables de considerar y de investigar exhaustivamente, con el fin de obtener

*Servicio de Cirugía y Coordinador de Enseñanza. Unidad de Oncología. Hospital General de México. Secretaría de Salud.

Cuadro 1

Estados Unidos Mexicanos Principales causas de muerte por Neoplasias malignas 1978*	
Localización	Porcentaje
Útero	13.4
Estómago	12.5
Pulmón	10.7
Linfomas y leucemias	9.8
Mama	4.5
Colon y recto	4.2
Próstata	3.8
C. oral, faringe y laringe	3.2
Otras	37.3

*Total de muertes: 24,269

Cuadro 2

Registro Nacional del Cáncer Incidencia de cáncer en 1982 11,781 casos	
Localización	Porcentaje
Cérvix	26.6
Mama	12.0
Leucemias y linfomas	6.1
Huesos y t. conectivo	5.1
C. oral, faringe y laringe	4.6
Pulmón	3.6
Estómago	3.4
Próstata	3.3
Colon y recto	3.1
Otras	32.1

en esos casos diagnósticos oportunos que favorezcan el éxito de la terapéutica; y que conduzcan a procurar, hasta donde sea posible, su erradicación, al hablar de una eventual prevención de la enfermedad.

Estos padecimientos son: el cáncer de las vías aéreo-digestivas superiores, el del pulmón, el colo-rectal, el cáncer de la glándula mamaria; y el cáncer cérvico-uterino.

El 90 por ciento de los carcinomas epidermoides que se diagnostican en las áreas de cabeza y cuello, se ven influidos por factores ambientales. Estos cánceres han aumentado su frecuencia en el sexo femenino durante los últimos años.

La edad mayor de los 40 años, el tabaquismo, el alcoholismo, la higiene oral deficiente, y la poca ingesta de hierro y riboflavina, constituyen los factores de riesgo involucrados en el cáncer oral.

Además de la edad, el tabaquismo y el alcoholismo, se consideran de riesgo para el cáncer laríngeo, así como factores laborales relacionados con el asbesto, el níquel, el arsénico, el cromo y el uranio. El hallazgo del virus 6 del papiloma humano en papilomas laríngeos, ha vinculado a este agente infeccioso con la enfermedad que nos ocupa.

Se ha establecido una relación entre la cantidad de cigarrillos consumidos y el aumento del riesgo para padecer cáncer laríngeo. Este alcanza hasta 13.5 veces más cuando se consumen 40 cigarrillos diarios, y 19 veces cuando se acumula el efecto por 40 o más años.

El alcohol tiene un efecto promotor de la carcinogénesis de las vías aéreo-digestivas altas, y este es directamente proporcional a la cantidad consumida. 30 ml. de alcohol (una unidad) o sus equivalentes en otras bebidas, aumenta el riesgo 2 veces. Este incremento puede ser hasta de 9 veces con consumo de más de 6 unidades. El efecto del alcohol, es sinérgico al del tabaco: 2 o más unidades de alcohol y 20 o más cigarrillos aumentan el riesgo 8.1 veces. (Cuadro 3)

En el cáncer pulmonar se destacan como factores de riesgo, la edad, el tabaquismo, la contaminación ambiental, factores laborales, y un bajo aporte de beta carotenos en la dieta.

Se estima que de persistir el incremento de cáncer pulmonar registrado en la mujer de algunas ciudades densamente pobladas y altamente industrializadas, para el año 2 000 la frecuencia de esta neoplasia será en esos sitios similar en ambos sexos.

Se ha publicado que fumadores de 40 cigarrillos o más, tienen un riesgo 60 veces mayor para el desarrollo de este cáncer, que el riesgo persiste aún sin inhalar el humo, y que alcanza sus máximas proporciones cuando al efecto del tabaco se suma el laborar con asbesto. El fumador que ingiere una dieta rica en beta carotenos, muestra un riesgo menor al del fumador común, y este es de 2.5 veces. La ingesta de dietas ricas en beta carotenos, disminuyen el riesgo

Cuadro 3

Cáncer de la laringe El alcohol como factor de riesgo	
Consumo de alcohol	Aumento del riesgo
1-2 unidades	2.0 veces
3-6 unidades	3.7 veces
+ de 6 unidades	9.0 veces
2 o más unidades y 20 o más cigarros	8.1 veces

de cáncer pulmonar aún entre fumadores con muchos años de tabaquismo. (Cuadro 4)

Cuadro 4

Tabaquismo y Cáncer del Pulmón	
Fumadores	Aumento del Riesgo
de 40 cigarros o más	60.0 veces
que no inhalan el humo	5.8 veces
que consumen dieta rica en betacarotenos	2.6 veces
que laboran con asbesto	90.0 veces

En relación al cáncer gástrico, el más común de los cánceres del aparato digestivo en nuestro país, aunque se han emitido varias hipótesis relacionadas sobre todo con deficiencias nutricionales, es poco lo que se sabe acerca de su posible génesis.

Se consideran factores de riesgo para el cáncer colo-rectal además de la edad, factores de carácter dietético y las enfermedades premalignas del colon.

Los pacientes con mayor riesgo de padecer cáncer colo-rectal refieren una mayor ingesta de proteínas animales, una mayor ingesta de grasas, un mayor consumo de hidratos de carbono no refinados y una menor ingesta de fibra dietética, situación que ha sido corroborada por el grupo de estudio sobre cáncer del aparato digestivo de esta Corporación.

En estos pacientes se encuentra una mayor concentración en heces de sales y de ácidos biliares, una mayor cantidad de bacterias anaeróbicas, cuya presencia se ha vinculado con la síntesis de ácidos biliares secundarios promotores de la carcinogénesis; y un tránsito lento del contenido gastrointestinal que favorece un mayor contacto de la mucosa con los agentes cancerígenos.

Dieta pobre en fibra dietética aumenta 3.1 veces el riesgo. La segunda generación de emigrantes a países de mayor riesgo lo incrementan 2.5 veces, y el simple hecho de vivir en áreas urbanas representa un aumento de 1.8 veces.

La colitis ulcerosa aumenta el riesgo 26.9 veces, la constipación e ingesta de laxantes 7.6 veces; y el antecedente de colecistectomía, 3.0 veces.

En relación con el cáncer mamario, los factores de riesgo involucrados incluyen: una edad mayor a los 30 años, historia personal de cáncer mamario, historia familiar de cáncer mamario, una dieta rica en grasas, mayor estatura y peso, la exposición a las radiaciones ionizantes, una historia menstrual prolongada, un primer embarazo a término después de los 30 años, la enfermedad fibroquística de la mama; y la presencia de ciertos patrones radiológicos en los estudios de mastografía.

Entre un 10 y un 15 por ciento de las pacientes con cáncer mamario señalan una historia familiar del padecimiento. El riesgo se incrementa en estos casos de 2 a 3 veces, y puede alcanzar cifras hasta de 17 veces cuando el cáncer ha sido bilateral y diagnosticado en la premenopausia. (Cuadro 5)

La exposición a las radiaciones ionizantes incrementa el riesgo 10 veces. La influencia del factor nutricional manifestada por un aumento en la talla y peso corporales, representa un incremento del riesgo de 1.6 a 3.0 veces.

El consumo de bebidas alcohólicas, se acompaña de acuerdo con algunos autores de un riesgo hasta de 2.5 veces, y la ingesta de estrógenos conjugados en la menopausia de 1.5 a 5 veces.

Factores personales de riesgo, incluyen una historia personal de cáncer mamario donde el riesgo puede ser entre 6.0 y 17 veces mayor, según se haya presentado el antecedente en la menopausia o en la premenopausia. (Cuadro 6)

Una menarca temprana aumenta el riesgo entre 2.0 y 4.0 veces, y un primer embarazo después de los 30 años, entre 3.0 y 6.0 veces.

Actualmente se acepta que el cáncer mamario es inducido hormonalmente y que son los estrógenos, los principales agentes involucrados en la expresión de la enfermedad.

Las estimulación estrogénica obtenida además de las dos situaciones previamente señaladas, por mecanismos como una dieta rica en grasas, la obesidad, o por regulación de carácter genético; constituye el estado más favorable para lograr la inducción tumoral,

Cuadro 5

Cáncer de mama Factores ambientales de riesgo	
Factor	Aumento del Riesgo
Historia familiar de cáncer mamario	2 a 3 veces
Exposición a radiaciones ionizantes	10.0 veces
Mayor estatura y peso	1.6 a 3 veces
Consumo de bebidas alcohólicas	2.5 veces
Estrógenos conjugados en la menopausia	1.5 a 5 veces

Cuadro 6

Cáncer de mama Factores personales de riesgo	
Factor	Aumento del Riesgo
Historia personal de cáncer mamario	6 a 17 veces
Menarca antes de los 13 años	2 a 4 veces
1er. embarazo después de los 30 años	3 a 6 veces
Enfermedad fibroquística de la mama	2 a 4 veces
Patrones mastográficos de riesgo	2 a 5 veces

la que es directamente proporcional a la duración de la exposición al estímulo estrogénico.

Otros antecedentes personales de riesgo incluyen la enfermedad fibroquística de la mama que aumenta el

riesgo entre 2.0 y 4.0 veces, y la presencia de patrones radiológicos extremadamente densos en la glándula mamaria, que lo incrementan entre 2.0 y 5.0 veces.

Respecto al cáncer cérvico-uterino, se ha establecido que la zona de transformación del epitelio cervical, la más proliferativa durante la pubertad y la adolescencia, es especialmente susceptible de alteraciones genéticas, las que pueden ser inducidas por agentes transmitidos sexualmente.

La aparición temprana de la actividad genital, la promiscuidad sexual, y las infecciones del cuello uterino, constituyen en el momento actual el principal foco de atención en la búsqueda de la génesis del cáncer cérvico-uterino, y son algunos de los principales factores de riesgo involucrados. (Cuadro 7)

Se incluyen además como factores de riesgo para esta neoplasia, la multiparidad, y estados de inmunodeficiencia, los que pueden verse favorecidos por el tabaquismo y a través del empleo de hormonas como los contraceptivos orales.

Cuadro 7

**Cáncer cérvico-uterino
Factores de Riesgo**

- Edad mayor a los 30 años
- Actividad genital antes de los 17 años
- Promiscuidad sexual
- Multiparidad
- Inmunodeficiencia
- Tabaquismo
- Infecciones cervicales
 - Herpes virus tipo 2
 - Papiloma virus
 - Chlamydia Trachomatis
- Influencia hormonal ?

Los componentes del tabaco alcanzarían el cérvix por medio de la circulación sistémica, y serían excretados por esta estructura.

La promiscuidad sexual eleva el riesgo entre 4.0 y 6.0 veces. La presencia de anticuerpos contra el herpes virus tipo 2, entre 4.5 y 10.3 veces, el tabaquismo hasta 12.7 veces; y el antecedente de cáncer del pene en el cónyuge, 3.0 veces.

Los estudios epidemiológicos acerca de las infecciones virales del cuello uterino, han llegado a demostrar anticuerpos contra el herpes virus tipo 2 en el 30 por ciento de la población general, el 54 por ciento en las mujeres promiscuas. En el 70 por ciento de los carcinomas *in situ* y en el 83 por ciento de los carcinomas invasores.

En la época actual se investiga exhaustivamente el papel de las infecciones cervicales por papiloma virus humano, uno de cuyos 18 tipos, el 16, se le está considerando como promotor específico de la carcinogénesis en este padecimiento.

III. BASES CIENTIFICAS DE LA RADIOTERAPIA

MAURICIO GARCIA-SAINZ*

La radiobiología es la ciencia que estudia la interacción de las radiaciones ionizantes con la materia viva, por lo que constituye la base científica de la radioterapia.

Se ha descrito paso a paso el desarrollo de las lesiones inducidas por la radiación, desde la exposición de la materia viva, hasta el establecimiento de la lesión final o la muerte.

Se reconocen en orden cronológico sucesivo las siguientes etapas:

Absorción de energía: Fenómeno físico de muy corta duración, 10^{-16} segundos.

Ionización y excitación electrónica de las moléculas: Fenómeno físico-químico de muy corta duración, 10^{-5} , con dos componentes distintos, uno directo y otro indirecto que es mediado por los radicales libres formados en el agua.

Puede modificarse por acción de sustancias protectoras o sensibilizadoras, siempre y cuando estén presentes en el momento de la exposición a la radiación. Destaca el efecto sensibilizador del oxígeno.

Cambios moleculares mediados por el metabolismo propio de las células: Entre los más importantes se encuentran las mutaciones y las lesiones celulares submicroscópicas, que pueden ser reparadas parcial o completamente. Se acompañan de efectos fisiológicos tempranos, habitualmente reversibles. Esta etapa dura varias horas, pero hay que recordar que las mutaciones genéticas sólo se manifiestan en generaciones sucesivas.

Lesiones celulares visibles: Pueden ser reparadas parcial o completamente. Se observan durante meses y hasta años después de la exposición a la radiación.

*Académico numerario.

Efectos somáticos tardíos: Destacan la inducción de cáncer o leucemia y el acortamiento de la expectativa de vida. Se observan sólo después de varios años de latencia.

Muerte celular o muerte de todo un organismo (multicelular): En el caso de la muerte de las células de un tejido, la población perdida puede ser reemplazada por regeneración de células sobrevivientes o por injerto.

Desde el punto de vista de la radioterapia de los tumores malignos el efecto más importante de la radiación ionizante es la inhibición completa y permanente de la capacidad reproductora de las células malignas, por lo que a continuación se exponen los mecanismos y los resultados de esta pérdida de la actividad proliferativa de las neoplasias expuestas a la radiación.

Todas las moléculas de la célula irradiada pueden sufrir algunos de los cambios inducidos por la radiación, pero el DNA del núcleo celular es asiento de las lesiones fundamentales que determinan la inhibición de la capacidad reproductiva de la célula. A las dosis generalmente empleadas en radioterapia la muerte celular post-mitótica es la más frecuente, ya que las células hijas de aquellas que fueron expuestas a la radiación ionizante no pueden completar una mitosis normal y mueren.

La investigación a nivel celular ha generado mucha información útil para sentar las bases científicas de la radioterapia, utilizando las técnicas de cultivo de tejido humano, solas o combinadas con trasplantes de diverso tipo, que permiten cuantificar *in vitro* o *in vivo* la cinética celular de un gran número de líneas de células normales o neoplásicas expuestas a diversos regímenes de radiación bajo condiciones definidas de nutrición, oxigenación, temperatura y fase del ciclo celular en el momento de la exposición a la radiación ionizante.

Estos experimentos han permitido cuantificar la radiosensibilidad a la radiación en términos de la dosis absorbida por las células, en base a compilaciones de estos resultados se ha podido definir la dosis letal *in vitro* de unas 80 líneas celulares de mamíferos, incluido el humano, con representación de líneas de origen normal y de origen neoplásico irradiadas en condiciones aeróbicas; encontrándose las dosis D_{010} entre 35 y 280 rads. Los extremos de la distribución de dosis letales para células irradiadas *in vivo* son más amplios ya que se encontraron D_{010} entre 7 y 389 rads.

Esta variabilidad de resultados aun bajo las más rigurosas condiciones experimentales, hace imposible una clasificación confiable de líneas celulares en orden de radiosensibilidad, en particular porque no hay diferencias consistentes entre las líneas celulares de origen no neoplásico y las de origen neoplásico.

Estos resultados no explican la experiencia clínica que indica que la radioterapia es capaz de inhibir en forma total y permanente la capacidad reproductora

de un número significativo de tumores malignos sin causar un daño irreparable en los tejidos normales del paciente.

Esta inconsistencia aparente obligó a los investigadores a seguir dos caminos distintos: el primero ha sido la reinterpretación de los resultados conocidos desarrollando nuevas hipótesis que incluyen además del daño inducido por la radiación; el análisis de su reparación tanto a nivel molecular como celular y tisular. El segundo ha sido la investigación de la dinámica de crecimiento de poblaciones celulares simples y complejas, tanto normales como neoplásicas.

Para interpretar la respuesta de los tumores expuestos a la radiación ionizante, es necesario considerar sumariamente la dinámica de su crecimiento que es una función compleja, cuyo resultado depende del balance neto de tres factores concomitantes:

A) La duración del ciclo celular (T_c) definida como el intervalo de tiempo transcurrido entre la terminación de una mitosis (nacimiento de una célula) y la siguiente división mitótica que da lugar a sus células hijas.

Para los tumores humanos *in vivo* T_c cae entre 1 y 4 días en la mayoría de los casos.

B) La fracción de crecimiento (P) definida como la proporción porcentual de las células del tumor en proliferación activa durante el tiempo de observación. En los tumores humanos se han encontrado entre 2 y 50 por ciento de células en proliferación activa.

C) Pérdida de células del tumor (θ) calculada en forma indirecta en función de la relación entre el tiempo de duplicación del volumen tumoral medido durante el tiempo de observación y el tiempo de duplicación potencial determinado por T_c y P como si no hubiera pérdida de células.

Ahora bien, la regresión tumoral después de la radioterapia está condicionada por los cambios de estos mismos factores, que operan en la dirección de la inhibición del crecimiento, pero que inician las respuestas de reparación del tumor dirigidas al mantenimiento compensatorio de su crecimiento.

Los cambios que contribuyen a inhibir el crecimiento son:

Pérdida de la capacidad reproductora de las células. Inducción de diferenciación en las células incapacitadas para dividirse.

Envejecimiento y muerte celular.

Mejoría de la relación entre débito vascular y masa neoplásica.

Los cambios que tienden a mantener el crecimiento son:

Reparación de células sobrevivientes.

Aceleración de la proliferación de células sobrevivientes.

Para ilustrar la importancia práctica de estos factores se pueden examinar los tres tumores malignos más frecuentes de la piel.

El carcinoma basocelular tiene en promedio una duración del ciclo celular (T_c) de 72 horas, una fracción de crecimiento (P) de 30 por ciento y una pérdida de células (O) de 95 por ciento, como consecuencia muestra crecimiento lento y regresión rápida, con la tasa de control local y curación más alta de los tres.

El carcinoma epidermoide tiene en promedio una duración del ciclo celular (T_c) de 38 horas, una fracción de crecimiento (P) de 24 por ciento y una pérdida de células (O) de 90 por ciento, por lo tanto muestra crecimiento más rápido y regresión más lenta, con tasa de control local y curación más baja que el basocelular.

El melanoma maligno tiene en promedio una duración del ciclo celular (T_c) de 80 horas, una fracción de crecimiento (P) de 25 por ciento y una pérdida de células (O) de 70 por ciento, como consecuencia muestra crecimiento acelerado y regresión muy lenta, con la tasa de control local y curación más baja de los tres tumores. La diferencia más significativa en la dinámica de crecimiento celular de estas tres neoplasias es la tasa de pérdida de células (O) que determina en buena parte la velocidad de regresión de cada tumor.

La discusión de las bases científicas de la radioterapia quedaría trunca si no se incluye someramente una relación de los resultados observados en la práctica clínica, tomando cuatro casos ilustrativos del potencial de curación de este método terapéutico, en pacientes observados por 5 años después del tratamiento. En la enfermedad de Hodgkin etapa IA, la supervivencia libre de actividad tumoral alcanza del 70 al 97 por ciento de los pacientes, pero este resultado se deteriora en etapas más avanzadas, logrando en la IIIB entre 44 y 63 por ciento de supervivencia.

En el carcinoma de laringe glótico etapa T1N0M0, la supervivencia libre de actividad tumoral llega al 90 por ciento de los pacientes, pero se reduce al 60 en la etapa T3N0M0, incluyendo los pacientes rescatados con cirugía de recurrencias.

En el carcinoma cérvicouterino los resultados generales de supervivencia a 5 años son, para la etapa I 75 a 89 por ciento, en la etapa II 55 a 69 por ciento y para la etapa III 35 a 40 por ciento.

En el carcinoma de la mama, T1 y T2N0M0, la excisión local con radioterapia postoperatoria ofrece de 80 a 85 por ciento de supervivencia a 5 años.

En conclusión el resultado final de la radioterapia depende del balance de todos los efectos anotados actuando sobre la población celular que constituye cada tumor, pero la curabilidad clínica está íntimamente ligada a otros factores relacionados con las complejas relaciones huésped-tumor que apenas se están explorando en cuanto a la inmunología, a las relaciones parénquima-estroma del tumor y al estadio clínico en el momento de iniciar la radioterapia.

IV. BASES CIENTÍFICAS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

JAIME G. DE LA GARZA-SALAZAR*

El principio básico de utilizar sustancias químicas en el tratamiento del cáncer tuvo su origen desde el siglo pasado apoyado en las experiencias sobre los tratamientos antimicrobianos, así Lissauer en 1865 demostró que el arseniato de potasio era efectivo en el tratamiento de la leucemia crónica granulocítica¹ Paul Ehrlich a fines del siglo pasado descubrió el primer agente alquilante, sus investigaciones sobre el tratamiento de la sífilis con el Salvarsan a principios de este siglo le motivaron a iniciarse en el campo de la terapéutica antineoplásica y a él se le considera como el padre de la quimioterapia a pesar de haber sido muy pesimista acerca de la idea de poder curar el cáncer con sustancias químicas; no fue hasta la década de los cuarenta cuando se inició la era de la quimioterapia antineoplásica moderna.

La forma en que P. Ehrlich hacía sus investigaciones son muy parecidas a las que en la actualidad se utilizan para el desarrollo y aplicación de las drogas antineoplásicas² (p.j. Los ratones eran infectados con bacilo tuberculoso y neumococos, las ratas con tripanosoma y los conejos con sífilis, utilizando diferentes compuestos orgánicos de arsénico y probándolos en cada animal). La quimioterapia antineoplásica nació sobre las mismas bases científicas de la quimioterapia antimicrobiana.

En 1943 puede ser considerado el inicio de la quimioterapia antineoplásica moderna con el uso de la mostaza nitrogenada produciendo remisiones en los linfomas malignos. La Universidad de Yale publicó sus resultados hasta 1946. Las bases científicas de estas investigaciones estaban basadas en los resultados de los estudios de Goodman y Gilman sobre el uso del gas de mostaza como instrumento bélico tanto en la primera como en la segunda guerra mundial y, fue hasta que un médico naval observó en 1942 que aquellos sobrevivientes de la explosión y hundimiento de un barco de guerra cargado con gas de mostaza presentaban depleción medular severa (anemia, leucopenia y trombocitopenia) e hipoplasia de ganglios linfáticos. A partir de entonces se han desarrollado un número importante de derivados de la mostaza nitrogenada (Ciclo fosfamida, Clorambucil, Thio-tepa, Myleran, etc.) con menos toxicidad en determinadas enfermedades neoplásicas.³

En 1950 Woods y Fildes¹ enunciaron la teoría de los antimetabolitos, se sintetizó una serie de 4 amino derivados del ácido pteroilglutámico, antagonista del ácido fólico, uno de estos derivados, el aminopterín

*División de Medicina. Instituto Nacional de Cancerología. Secretaría de Salud.

fue usado por Sidney Farber en Boston en 1948 y demostró por primera vez que un antimetabolito producía remisiones en la leucemia aguda linfoblástica. Las bases científicas de estos estudios fue en cierta forma accidental, Farber observó que aquellos niños con leucemia aguda que presentaban anemias de tipo megaloblástica y, que habían recibido ácido fólico como tratamiento para corregir la anemia, presentaban una rápida progresión de la leucemia muriendo en pocos días, de aquí nació la idea de Farber de utilizar un agente con características de antagonista del ácido fólico (aminopterin), posteriormente se sintetizó ametopterina (Methotrexate) droga que hasta la actualidad ocupa un lugar preponderante en el tratamiento de las leucemias así como en muchos otros padecimientos malignos.

Todos estos estudios despertaron el interés de muchos investigadores en todo el mundo⁴ y así se incrementó el número de drogas antineoplásicas; es de particular interés mencionar en un lugar especial el ingenio de Heidelberger quien en una forma racional creó el 5 Fluorouracil, un antimetabolito que desde 1957 es utilizado en un buen número de neoplasias malignas.

El Dr. Heidelberger⁵ había observado que los tumores transplantados en el ratón y, sobre todo los adenocarcinomas del tracto digestivo consumían una cantidad importante de 5 metil uracilo, la creación lógica para él era el sustituir un átomo de hidrógeno del carbono 5 por un átomo de Fluor y así producir un potente veneno celular.

Actualmente contamos con más de 30 drogas para el tratamiento de neoplasias malignas, estas drogas se agrupan de acuerdo a su mecanismo de acción en:

- Agentes alquilantes
- Antimetabolitos
- Agentes naturales
- Antibióticos
- Hormonas
- Misceláneos

Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes polifuncionales⁶ son citotóxicos inespecíficos caracterizados por poseer en su molécula —sólo activas *in vivo*—, dos o más grupos alquílicos terminales, que por ser inestables, son capaces de unirse a otras moléculas con átomos de oxígeno, fósforo, nitrógeno o azufre. Los que aquí nos interesan son sustancias alquilantes con capacidad preferente para unirse con el ácido desoxirribonucleico sobre cuyo filamento molecular helicoidal se fija en forma de puentes determinando la muerte celular y otras veces mutaciones de modo similar a las irradiaciones, por lo que también se les califica como fármacos radiomiméticos, todo pasa como si el agente alquilante uniéndose a modo de puente a dos moléculas

de DNA creara una situación incompatible para la ulterior vida celular y, aún para su descendencia.

Antimetabolitos:

Son antagonistas estructurales afines a los componentes químicos de las nucleoproteínas y, específicamente de los sillares que intervienen en su formación, antagonistas del ácido fólico (methotrexate) o de las bases púricas (6 mercaptopurinas) o pirimidinas (5 fluorouracil, guaninas).

Agentes naturales

Estos agentes ejercen su acción antitumoral combinándose con las proteínas microtubulares, como éstas son componentes esenciales del huso mitótico de las células en división, la combinación produce una parálisis de la mitosis.

Antibióticos

Estos agentes se agrupan no sólo por su mecanismo de acción sino también por la estructura molecular. a) antibióticos análogos o aminoácidos, son los que remedan a la gentamina (p.j. Azaserina); b) Análogos de los nucleosidos de las purinas (p.j. Tubercidina); c) Que se unen al DNA (p.j. Actinomicina D, Adriamicina), y los que se unen al RNA (p.j. Mitramicina y Estreptozotocin); d) Inhibidores de la síntesis proteica (p.j. Puromicina); e) Antitumorales de péptidos naturales (p.j. Bleomicina).

Hormonas

La función específica de las hormonas en el tratamiento del cáncer no es bien entendida hasta ahora, sin embargo se considera que actúan alterando los procesos básicos fisiológicos, p.j. se ha observado que los corticoesteroides actúan inhibiendo la síntesis del DNA y RNA interfiriendo así en la síntesis de las proteínas.

Misceláneos

El grupo de drogas misceláneas tienen un mecanismo de acción variable, pero siempre influyendo en la inhibición de la síntesis de DNA, RNA y proteínas.

Las drogas antineoplásicas se clasifican también de acuerdo al momento donde actúan en el ciclo celular.¹ Todas las células renovables que están sintetizando DNA pasan por una serie de fases conocidas como ciclo celular. Al completar la mitosis (M), la célula pasa a un tiempo variable de duración en una fase de descanso (G₁) durante la cual la síntesis de DNA para la replicación celular esta ausente, mientras que la síntesis de RNA y proteínas continúa normalmente,

al final de G en la conversión de G-S, se produce una violenta síntesis de RNA y poco después empieza el periodo de la síntesis de DNA (Fase S) y la célula tiene que dividirse o, permanecer tetraploide. Luego viene la fase G₂ en que la célula nuevamente deja de sintetizar DNA, aunque la de RNA y proteínas continúa antes de entrar en mitosis. Durante ésta la síntesis de proteínas y RNA disminuye abruptamente mientras que el material genético es repartido en las células hijas.

Las drogas pueden ser específicas y no específicas; las específicas son drogas que actúan destruyendo células durante una parte del ciclo celular (Velbe, Cytosar, Methotrexate). Las no específicas actúan en cualquier fase del ciclo celular (Agentes alquilantes, Nitroso-ureas y radiaciones).

Otro grupo es aquél llamado de ciclo-específico que afecta tanto a células proliferantes como en reposo (5 Fluorouracil, Actinomicina D y Ciclofosfamida).

Como se ha observado la quimioterapia antineoplásica es en el momento actual un método terapéutico con bases científicas bien establecidas y el futuro en la curación del cáncer se basa en la creación o descubrimiento de nuevos compuestos.

REFERENCIAS

1. ALTMAN, K.I.; GERBER, G.B. y OKADA, S.: *Radiation Biochemistry*. Vol. I y II. Nueva York y Londres, Academic Press, 1970.
2. BACQ, Z.M. y ALEXANDER, P.: *Fundamentals of Radiobiology*. Oxford, Pergamon Press, 1961.
3. DEELEY, T.J. y WOOD, C.A.P. eds.: *Modern Trends in Radiotherapy*. Londres, Butterworths, 1967.
4. DEELEY, T.J. ed.: *Modern Trends in Radiotherapy*. Londres, Butterworths, 1972.
5. HALMAN, K.E. ed.: *Recent advances in cancer and Radiotherapeutics*. En: *Clinical Oncology*. Edinburgo y Londres, Churchill Livingstone, 1972.
6. MEYN, R.C. y WITHERS, H.R. eds.: *Radiation Biology*. En: *Cancer Research*. Nueva York, Raven Press, 1980.

V. CÓMO MEJORAR LOS RESULTADOS TERAPÉUTICOS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER.

RODOLFO DÍAZ-PERCHES

En medicina, hay pocos fenómenos más dramáticos que producir la remisión completa o casi completa de un cáncer avanzado (Skipper).

Hemos escuchado las bases científicas del tratamiento actual de los enfermos con cáncer. Se puede aceptar que, en términos generales, cuando un tumor es pequeño, un sólo procedimiento puede ser sufi-

ciente para curar un gran número de casos pero, a medida que aumenta el tamaño del tumor o la etapa clínica del mismo, se requiere de la combinación de 2 ó más procedimientos terapéuticos y, aún así, los resultados distan mucho de ser satisfactorios.

De ahí la importancia de conocer los factores de riesgo para desarrollar un determinado tumor y mantener una vigilancia estrecha sobre esos pacientes, en un intento por diagnosticar más oportunamente la enfermedad y poder aplicar el tratamiento más efectivo.

De acuerdo a las predicciones hechas por la American Cancer Society (Brady), el 71 por ciento de los pacientes diagnosticados con cáncer en 1983, en los Estados Unidos, corresponden a enfermedades aparentemente localizadas y, el 29 por ciento tendrán metástasis al momento de hacer el diagnóstico. Este hecho indica el por qué en ese país han mejorado tanto las probabilidades de curación para este grupo de enfermedades. Desafortunadamente, en nuestro medio las probabilidades de diagnóstico temprano son mucho menores, por lo que es fundamental preparar al médico no oncólogo a reconocer la enfermedad en esas etapas tempranas y, al público, informarle de las altas posibilidades de curación cuando el diagnóstico es oportuno. (Cuadro 1)

Cuadro No. 1

Aspectos biológicos de los tumores que deben ser estudiados
Heterogeneidad de las células tumorales
Metástasis
Cinética celular y separación celular
Flujo sanguíneo y vascularidad
Microambiente e hipoxia
Interacción tumor-huésped
Modelos de tumores
Medición de la actividad tumoral

Robert Southerland. Cancer Treatment Symposia. U.S. Department of Health and Human Services. Vol. 1:1984; 49.

Por lo anteriormente dicho, se deduce que el paso más importante para mejorar los resultados en los tratamientos de las enfermedades neoplásicas, son el mejorar la educación de nuestros médicos.

También puede ser importante el desarrollar procedimientos diagnósticos más eficaces, que sean capaces de descubrir la enfermedad en la fase en la que aún no se manifiesta clínicamente.

Quizá el mejor ejemplo lo constituye el cáncer del cuello uterino en donde, por medio de la citología vaginal y, más recientemente por colposcopia, se pueden reconocer las displasias, que actualmente se consideran como las fases más tempranas de la misma enfermedad y cuyo tratamiento produce prácticamente el 100 por ciento de curaciones.

Esta aseveración nos lleva de la mano a la consideración de que se debe conocer mejor el comportamiento biológico del tumor, ya que existe una cantidad de variables que deben ser mejor conocidas y, de acuerdo con Sutherland pueden ser englobadas en 8 temas. (Cuadro 1)

La información precisa sobre cada uno de estos aspectos permitirá, indudablemente, modificar las estrategias terapéuticas actuales, seleccionar e individualizar mejor la modalidad terapéutica y el momento en que deba ser empleada.

En el aspecto terapéutico, se ha producido un gran cambio durante los últimos 30 años. En el aspecto quirúrgico se ha pasado a la cirugía super-radical, con la idea no sólo de extirpar todo el volumen tumoral presente, sino que, al reducir este al máximo, se mejora la respuesta inmune y, de esta manera el organismo se hace más competente para defenderse de la enfermedad. Sin embargo, recientemente existe la tendencia de por lo menos en algunos tumores, ser más conservador, sobre la base de que otros procedimientos terapéuticos pueden completar la acción antitumoral, lo que permite mejores resultados cosméticos y funcionales.

En radioterapia, el cambio es también impresionante, pudiendo resumirlo con el hecho de establecer un adecuado control de calidad, lo que implica un conocimiento exacto de la extensión de la enfermedad, una buena calibración del equipo de radioterapia, un plan de tratamiento que visualice, de ser posible en tercera dimensión, la dosis sobre el volumen

Cuadro No. 2

Factores que determinan la dosis de radiación
Tipo histológico del tumor
Volumen de tejido por irradiar
Sitio anatómico
Efectividad biológica de la dosis, que depende de:
Tipo de radiación, calidad de la misma (Transferencia lineal de energía)
Intensidad de la dosis
Tiempo en el cual se administra
Número de fracciones empleada
Factores que dependen de la relación huésped-tumor
Empleo de potenciadores de la radiación

de tejido que se desea irradiar y el cual varía de acuerdo con el tipo de tumor, con la extensión del mismo y con el sitio anatómico, verificar que se ejecute fielmente el plan de tratamiento y se aplique la dosis estipulada, la cual varía con los siguientes factores. (Cuadro 2)

La quimioterapia es quizá la que ha presentado mayores avances y de quien se espera que pueda producir mayores beneficios al conocer mejor la cinética celular, se disponga de mejores y mayor número de drogas lo que ampliará el panorama actual. Una de las principales razones por las cuales la radioterapia y la cirugía fracasan, es porque existen metástasis al momento de tratar el primario. Actualmente se sabe que mientras mayor sea el volumen tumoral, menores son las probabilidades de curación, sin importar la modalidad terapéutica que se utilice (De Vita). (Cuadro 3)

Cuadro No. 3

Principios de quimioterapia del cáncer
Una sola célula maligna puede crecer y alcanzar un número de células que matan al huésped.
El crecimiento del tumor sigue la cinética de crecimiento Gompertziano.
El efecto de muerte celular tiene función logarítmica.
Existe una relación inversa entre el número de células malignas y la curabilidad por quimioterapia.

De Vita. Some New Concepts on the Development of Resistance to Chemotherapy. Accomplishments in Cancer Research 1982. General Motor Cancer Research Foundation.

Las células tumorales desarrollan espontáneamente resistencia a las drogas y la probabilidad de que exista esta resistencia aumenta con el volumen tumoral. (De Vita). Al mismo tiempo pueden desarrollar sensibilidad hacia otra, por lo que se ha sugerido que, para mejorar la respuesta, se alternen varias drogas en vez de usar continuamente el mismo esquema y cambiarlo sólo cuando deja de ser útil. Sin embargo, los tejidos normales no desarrollan esa resistencia.

Se ha determinado también (Skipper) que cuando el volumen tumoral residual es pequeño, una sola droga puede ser suficiente para obtener la curación. Cuando este volumen tumoral es un poco mayor, se requieren 2 drogas para su control y, cuando este volumen tumoral es grande, se requiere 3 ó más drogas.

Cuadro No. 4

Enfermas con Cáncer Mamario en quienes se espera recaída después de cirugía				
Etapa Clínica p/los mismos ganglios y etapa menopáusica.	Carga tumoral residual desp. de cirugía.	Recaída esperada. Células resistentes a las drogas en el número de células residuales.		Mínimo número de drogas p/obtener curación.
		Resistencia a una sola droga.	Resistencia a dos drogas.	
I	Baja ($10^{30} <$)	0	0	1
II	Mediana (10^6)	10^2	0	2
III	Alta ($10^9 <$)	$10^5 >$	algunas	3 o más

Skipper.- Stepwise Progress in the treatment of Disseminated Cancers. General Motors Cancer Research Foundation Accomplishments in Cancer Research 1982.

La relación huésped-tumor también es muy importante pues el paciente anémico tolera mal todos los tratamientos y la respuesta tumoral es pobre. Cuando el paciente está caquéctico, todo tratamiento está contraindicado y debe emplearse la alimentación parenteral con lo que se mejorarán las probabilidades de respuesta.

Por último, se mencionará la utilidad del trasplante de médula ósea que permite una mayor agresividad terapéutica, tanto del radio como de la quimioterapia, lo que permite que el paciente sobreviva a esta agresividad y mejoren sus posibilidades terapéuticas (Thomas).

En el momento actual, sigue siendo cierto lo dicho por Ewing en 1913 "La mortalidad por cáncer disminuirá cuando se conozcan mejor las causas que producen la enfermedad, cuando se conozca mejor la extensión de la enfermedad y cuando se apliquen los mejores tratamientos".

BIBLIOGRAFIA

- BRADY, W.; y col: *Introduction and Overview*. Cáncer Treatment Symposium. 1984; Vol. 1: pág. 1.
- De Vita, V, JR.: *Some New Concepts on the Development of Resistance to Chemotherapy*. General Motors Cancer Research Foundation. Accomplishments in Cancer Research. 1982; pág. 99.
- Skipper, E. H.: *Stepwise Progress in the Treatment of Disseminated Cancer*. General Motors Cancer Research Foundation. Accomplishments in Cancer Research. 1982; pág. 48.
- SUTHERLAND, M. R.: *Tumor Biology Cancer Treatment Symposia*. 1984; Vol. 1: pág. 49.