

Sesion 20. Neoplasias benignas y malignas

Inés Pepper

- **Objetivos**

Distinguir las características de neoplasias benignas y malignas

- Señalar los mecanismos de agresión al huésped de neoplasias benignas y malignas
- Describir el proceso carcinogénico y los principales enfoques aplicados a su estudio
- Analizar el comportamiento de las neoplasias desde el punto de vista del ciclo celular
- Interpretar las bases moleculares y genéticas de la transformación de células normales en malignas

- **Contenidos**

Neoplasias benignas y malignas. Características clínicas e histopatológicas

- Mecanismos moleculares que participan en la generación de metástasis
- Breve reseña de la carcinogénesis química, física y viral
- Bases moleculares y genéticas de la transformación maligna.
- Algunos ejemplos de cáncer humano y los cambios genéticos involucrados en su génesis
- Importancia relativa de factores genéticos y ambientales en la etiología del cáncer

- **Preguntas orientadoras y actividades**

Señale las características de neoplasia y relaciónelas con fenómenos adaptativos que alteran el tamaño y constitución de órganos y tejidos. Cite ejemplos

Las neoplasias pueden ser clasificadas de acuerdo a diversos criterios. Señale dichos criterios y establezca diferencias y semejanzas entre las distintas categorías de neoplasias.

Elabore una representación gráfica acerca de aspectos morfológicos de las distintas categorías de neoplasias en cuanto a su aspecto macroscópico, tisular y celular.

Analice aspectos relacionados con diagnóstico, evolución clínica y tratamiento de neoplasias benignas y malignas. Cite ejemplos.

Describa los mecanismos de agresión al huésped de neoplasias benignas y malignas.

Defina metástasis y analice las vías posibles, sus etapas, mecanismos y las características de las células malignas que permiten este comportamiento.

Refiérase a los métodos de estudio utilizados en relación a etiología de las neoplasias

Cómo podría clasificar a las neoplasias de acuerdo a su etiología?

Elija un cáncer de origen predominantemente ambiental y describa su etiología

Analice, utilizando un ejemplo, la interacción de factores exógenos y endógenos en el cáncer

Medite acerca de la conveniencia y inconveniencia de la detección de genes relacionados con cáncer en la población. ¿Se debe informar a una persona que tiene un gen de alto riesgo?

Los componentes que dan cuenta del comportamiento celular en un tejido desde un punto

de vista biológico, son la proliferación, la diferenciación y la muerte celular programada. Recuerde los mecanismos involucrados en ellos y su regulación.

¿Que entiende por proto-oncogen, oncogen celular, oncogen viral y gen supresor ?

Describa utilizando ejemplos, cómo participan los proto-oncogenes y genes supresores en la regulación de los procesos de proliferación, diferenciación y muerte celular.

Señale los principales mecanismos de "activación" de los genes involucrados en cáncer.

Si Ud. efectuara un análisis citogenético y fenotípico a nivel molecular en una muestra de tejido proveniente de un cáncer pulmonar: ¿ Qué alteraciones esperaría encontrar ?

¿ Cómo interpreta el origen de dichas alteraciones ? ¿ Qué repercusiones podrían tener estas alteraciones en el comportamiento de la neoplasia y en el huésped ?

C.- BIBLIOGRAFÍA

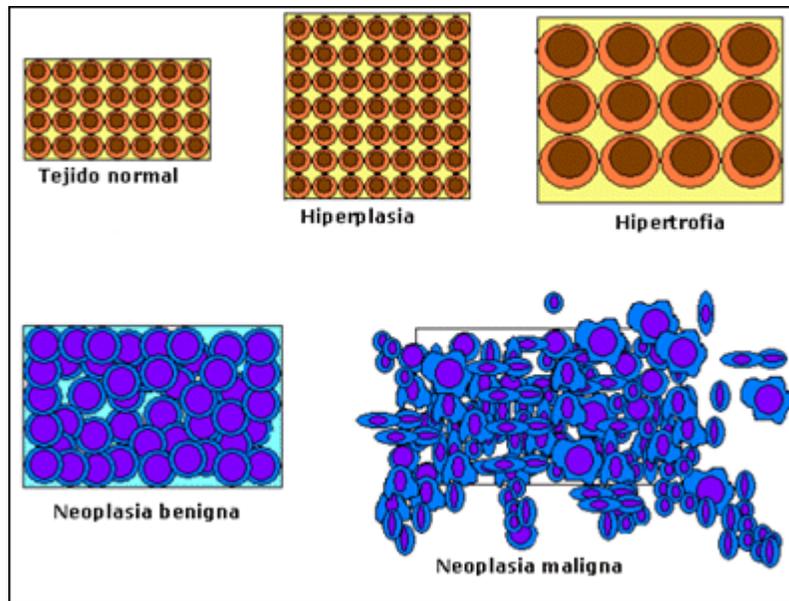
- Cáncer. Etiología y Patogenia. Inés Pepper. Serie Científica Básica. Editorial Mediterráneo 1998.
- Cotran, Kumar, Robbins: Patología Estructural y funcional. 5a Edición. Editorial Interamericana- Mac Graw Hill. 1997

NEOPLASIAS

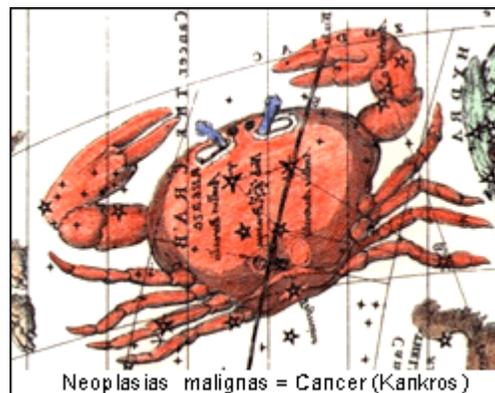
INTRODUCCIÓN

El término neoplasia significa literalmente "nuevo crecimiento". Básicamente, las neoplasias son disturbios del crecimiento caracterizados por **una proliferación celular anormal, excesiva, sin detención y sin sentido biológico alguno**. Esta proliferación excesiva se manifiesta como el surgimiento de una masa anormal de tejido, la cual puede formar una entidad sólida o bien ser de células libres o circulantes. Las neoplasias pueden surgir de cualquier tejido del organismo y es un fenómeno que puede afectar a todas las especies de metazoos, incluyendo a los vegetales.

Las neoplasias conforman una gran variedad de entidades clínicas, son de carácter **no adaptativo** y en su base hay una alteración de la respuesta de las células neoplásicas a los mecanismos que regulan la proliferación celular. Su crecimiento es virtualmente autónomo ya que sólo depende del huésped en cuanto a nutrición, irrigación y a veces a estímulos hormonales. El crecimiento neoplásico suele no ser uniforme a lo largo del tiempo, presentando etapas de mayor o menor crecimiento e incluso, en ocasiones, detención y regresión. Estas y otras características permiten distinguirlas claramente de otras alteraciones que afectan a la masa tisular tales como hiperplasia e hipertrofia.



Antes de profundizar en el tema, es necesario aclarar la nomenclatura utilizada en estas patologías. De acuerdo a su comportamiento o evolución clínica, se distinguen Neoplasias Benignas y Neoplasias Malignas. Las neoplasias malignas se denominan Cáncer, palabra acuñada por los antiguos griegos que significa cangrejo (kankros). El término benigno se aplica a neoplasias que generalmente no ponen en juego la vida del paciente, que crecen lentamente y que no se diseminan a distancia.

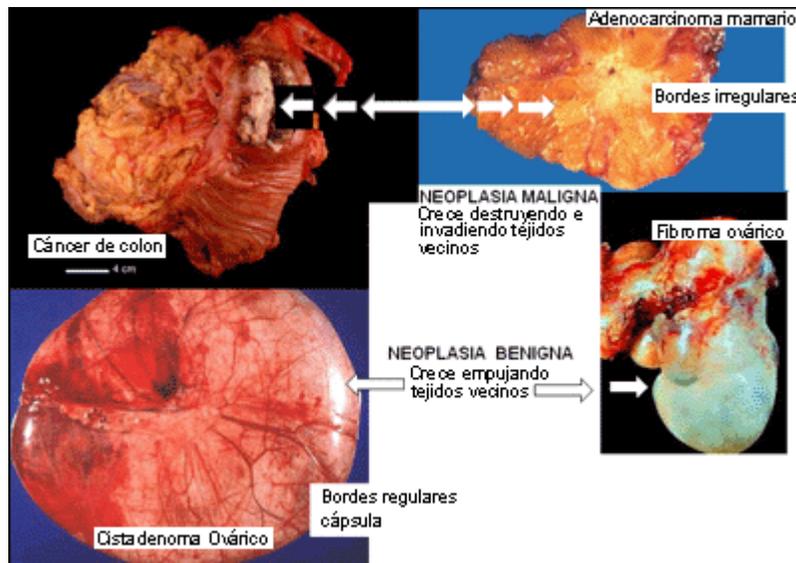


En general son extirpables quirúrgicamente sin presentar recidivas. Evidentemente, el grado de compromiso y peligrosidad que presentan, dependerá de su ubicación anatómica y tamaño. Así, una neoplasia benigna ubicada en cerebro, puede provocar la muerte del paciente. Las neoplasias malignas o cáncer son de crecimiento rápido, invaden y destruyen tejidos, se diseminan a órganos distantes y llevan al individuo a la muerte a menos que se lo someta a un tratamiento oportuno y adecuado.

Características generales de las Neoplasias:

Las principales características que permiten distinguir a las neoplasias benignas de las malignas se refieren a modo de crecimiento, comportamiento en relación a tejidos y órganos vecinos, características histopatológicas o tisulares y características citológicas.

El modo de crecimiento de las neoplasias benignas es generalmente expansivo con formación de una cápsula que lo separa de los tejidos vecinos. Las malignas en cambio, crecen infiltrando, invadiendo y reemplazando al tejido circundante, lo cual se traduce en una destrucción del tejido incluyendo vasos y terminaciones nerviosas y en una insuficiencia del órgano afectado. La velocidad de crecimiento es generalmente lenta y progresiva en las benignas, pudiendo detenerse o regresar en algunos casos.



Las neoplasias malignas en cambio, presentan una velocidad de crecimiento que depende de la etapa de su evolución y del tipo de cáncer. Algunos suelen presentar una velocidad de crecimiento lenta durante años (etapa asintomática), hasta que en una determinada etapa inician un crecimiento muy rápido que mata al huésped en poco tiempo. Otros en cambio, presentan un comportamiento muy agresivo desde el inicio, aumentando rápidamente de tamaño, diseminándose y produciendo la muerte unos pocos meses después de su detección. La rapidez del crecimiento canceroso se correlaciona con el grado de diferenciación de las células que lo componen. Los cánceres muy anaplásicos, esto es muy poco diferenciados, suelen ser más agresivos que aquellos más diferenciados.

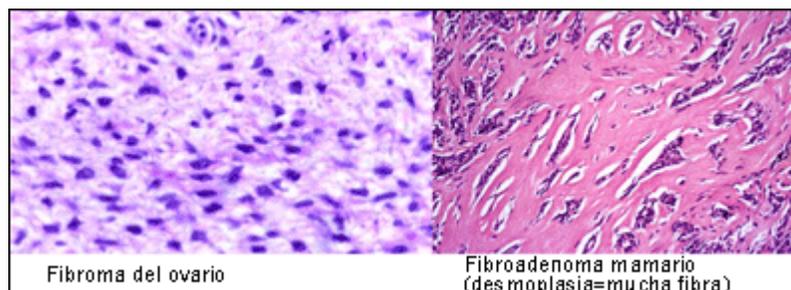
El comportamiento en relación a tejidos y órganos vecinos es también diferente en ambos tipos de neoplasias. En las benignas, en tejido neoplásico empuja al tejido circundante, sin provocarle mayores alteraciones a menos que su localización, en zonas de estructuras rígidas, le impida su expansión. En este caso, el tejido neoplásico comprime al tejido circundante, produciendo diversas alteraciones tales como dolor, obstrucción de conductos, isquemia etc. Las neoplasias malignas, como se ha dicho, presentan un modo de crecimiento altamente destructivo, infiltrando, invadiendo, alterando y reemplazando el tejido circundante.

Estas generalizaciones, son sin embargo, bastante relativas. En muchas ocasiones el comportamiento de neoplasias benignas y malignas difiere del que hemos descrito. Tal es así que existen neoplasias benignas que presentan una velocidad de crecimiento mayor que neoplasias malignas. Recordemos que el crecimiento neoplásico depende en cierta medida de condiciones propias del huésped tales como nutrición y niveles hormonales. Asimismo, existen neoplasias benignas que carecen de cápsula (hemangiomas) y neoplasias malignas que presentan estructuras similares a una cápsula (carcinoma de células renales).

En todo caso, la característica que mejor permite diferenciar ambos tipos de neoplasias es la **potencialidad de generar metástasis** que presentan las neoplasias malignas y que está ausente en las benignas. La metástasis, como veremos más adelante, surge a raíz de la colonización por células cancerosas, de órganos distantes de la neoplasia primaria.



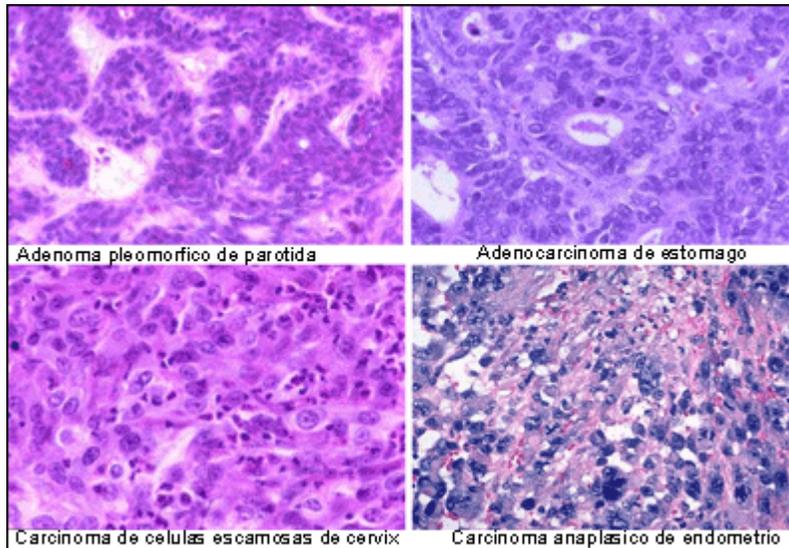
Las características histopatológicas y citológicas de las neoplasias permiten, en la mayoría de los casos, establecer su carácter de benigna o maligna. Sin embargo, es importante recalcar que no hay un límite preciso entre ambas, existiendo muchas ocasiones en que neoplasias de comportamiento relativamente benigno presentan características citológicas que suponen malignidad y viceversa. El histopatólogo debe efectuar un estudio acabado de múltiples aspectos estructurales de la muestra que está examinando y relacionar sus hallazgos con la historia clínica del paciente portador de esa neoplasia para llegar a un diagnóstico acertado.



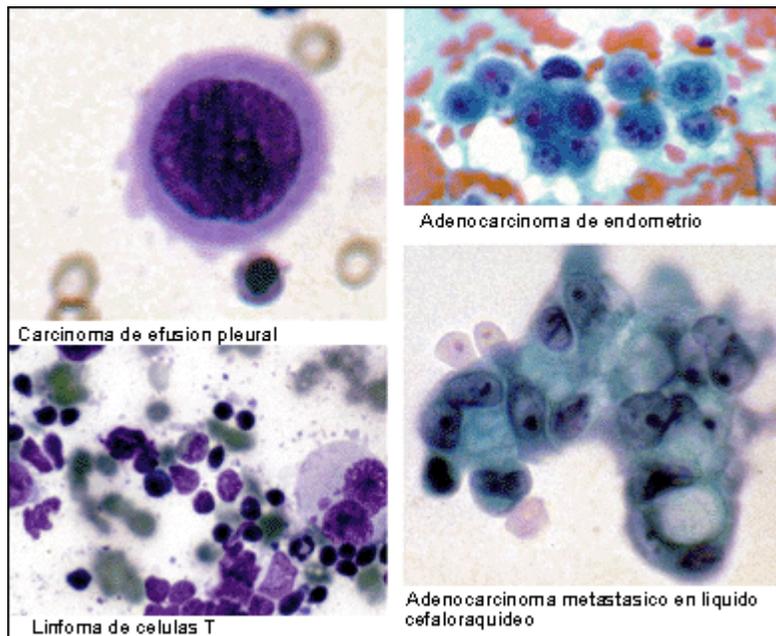
Las características de las células parenquimatosas de las neoplasias son las más importantes para su diagnóstico histopatológico. Entre estas, el **grado de diferenciación** de las células es el aspecto de mayor relevancia. Existen neoplasias cuyas células son diferenciadas, en otras son parcialmente diferenciadas y en otras, totalmente indiferenciadas (anaplásicas). En general las neoplasias benignas presentan células homo típicas, vale decir, con un grado de diferenciación similar a las del tejido que les dio origen. Por ejemplo, el tejido del fibroma ovárico mostrado en la lámina anterior muestra la presencia de numerosos y apretados fibroblastos. Existen neoplasias benignas con gran cantidad de estroma, (desmoplasia), que muchas veces comprimen al tejido como se aprecia en este fibroadenoma mamario

Las neoplasias malignas pueden ser desde bien diferenciados hasta totalmente anaplásicas.

Tal como se observa en la figura que sigue, el grado de diferenciación es diferente y ello se correlaciona por supuesto con la evolución de la enfermedad. En el primer panel vemos un adenoma pleomórfico, que es considerado benigno, luego en el carcinoma gástrico se aprecia que aun se mantiene la estructura glandular, lo que denota un relativo grado de diferenciación. Mas adelante en el carcinoma de células escamosas, el parecido de las células con aquellas que les dio origen es menor. Finalmente en el carcinoma anaplásico de endometrio se puede observar una alto grado de pleomorfismo, aberraciones y monstruosidades celulares y mitosis atípicas.



La **anaplasia** es considerada como la característica citológica principal que denota malignidad. Existen evidencias contundentes que apuntan a que el cáncer surge de la transformación de una célula troncal indiferenciada presente en los tejidos. De acuerdo a esto, las neoplasias malignas diferenciadas representarían neoplasias que surgieron de una célula indiferenciada y que han ido diferenciándose con el tiempo. Las neoplasias anaplásicas estarían conformadas por células inicialmente indiferenciadas que no lograron diferenciarse a lo largo de su evolución. Las neoplasias malignas anaplásicas presentan una serie de características morfológicas y funcionales: las células y núcleos son pleomórficos, vale decir, en una misma neoplasia hay células y núcleos de diferente tamaño y forma; la disposición celular es desordenada (displasia) habiéndose perdido la arquitectura normal del tejido; los núcleos son aneuploides, generalmente hiper cromatínicos y el citoplasma es basófilo; presentan uno o más nucleolos de gran tamaño; la relación núcleo/citoplasma está aumentada (1:1 en vez de 1:4 o 1:6 que es lo normal). Además de anaplasia, las neoplasias malignas presentan generalmente múltiples mitosis, algunas de ellas atípicas, polinucleación, aneuploidías y diversas atípías y monstruosidades celulares. Observe dichas alteraciones en las láminas que siguen:



El **estroma** vascularizado es un factor crítico para la supervivencia y crecimiento de una

neoplasia ya que le aporta nutrición y oxígeno. Las neoplasias benignas, debido a su crecimiento relativamente lento, tienen en general una adecuada cantidad de estroma, incluyendo muchas veces una cápsula fibrosa. Las células cancerosas secretan un factor angiogénico que induce la proliferación de vasos en el estroma. Sin embargo, cuando su tamaño es muy grande y su crecimiento muy rápido, la irrigación se hace insuficiente y el centro de la masa tumoral sufre necrosis. Esto tiene una serie de consecuencias nefastas para el enfermo, ya que conduce a hemorragias, infecciones etc.

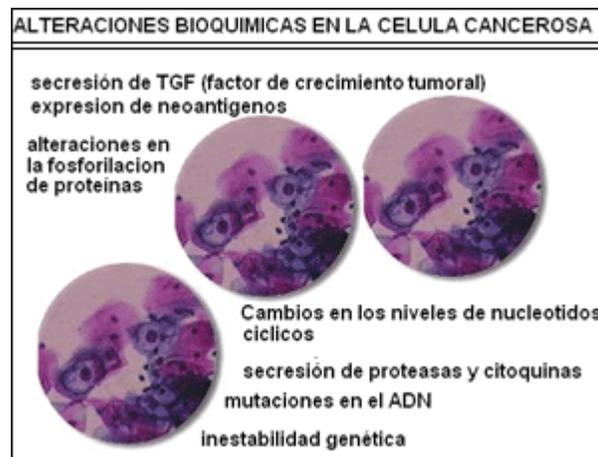
Características bioquímicas de las células neoplásicas:

Las células cancerosas presentan diversos cambios bioquímicos a lo largo de su evolución, sin embargo ninguno de ellos es exclusivo del estado canceroso.

A medida que las células malignas se van haciendo más anaplásicas, la maquinaria enzimática se simplifica, manteniéndose vigentes sólo las funciones metabólicas básicas necesarias para vivir y multiplicarse. Sin embargo la inestabilidad genética de las células cancerosas trae como consecuencia, en algunos casos, la síntesis ectópica de hormonas u otros productos específicos. Así, algunos tipos de cáncer broncogénico secretan hormona tiroidea, algunos fibrosarcomas que secretan insulina, etc. La consecuencia que produce esta secreción de hormonas sobre el paciente forma parte del denominado **síndrome paraneoplásico**. Otros cánceres expresan receptores para hormonas, respondiendo a su estimulación y constituyendo los llamados cánceres hormonodependientes. Esta característica es utilizada en el tratamiento de algunas neoplasias con hormonas por ejemplo, tratamiento de cáncer de próstata con estrógenos.

Algunos cambios bioquímicos que suelen observarse en células cancerosas son:

- Disminución del cAMP y aumento del cGMP.
- Alteración en la fosforilación de proteínas.
- Síntesis de Factor de Crecimiento Tumoral (TGF) el que estimula la proliferación celular.
- Secreción de proteasas y otras enzimas que facilitan la metástasis.
- Pérdida o modificación de glicoproteínas de membrana lo que se manifiesta como una menor adhesividad intercelular. Esto facilita también la metástasis.
- Alteración de la permeabilidad de la membrana citoplasmática y en sus cargas de superficie.
- Presencia de neoantígenos responsables del surgimiento de respuestas inmunes adaptativas tendientes a eliminar las células cancerosas.
- Expresión cualitativa o cuantitativamente alterada de receptores para factores de crecimiento (G.F.)
- Secreción alterada de factores de crecimiento.

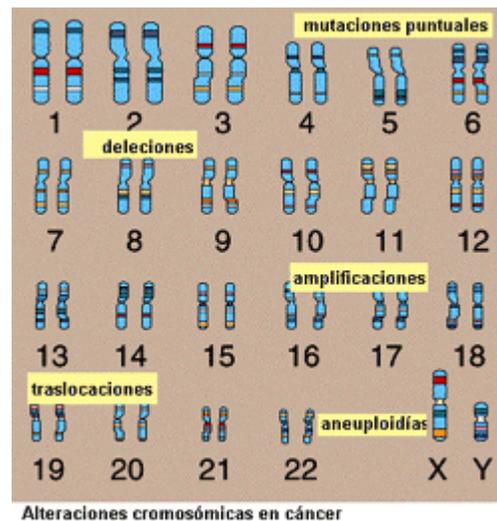


Principales alteraciones citogenéticas:

Se ha descrito gran cantidad de alteraciones citogenéticas en la mayoría de los cánceres humanos. **Estas anomalías cromosómicas pueden ser causa o consecuencia del**

fenómeno canceroso. Así, en algunos tipos de cáncer las alteraciones cromosómicas no son al azar y se repiten en un alto porcentaje de los casos. Esto sugiere que son un evento primario en el desarrollo de esos cánceres. Por otro lado, al progresar el crecimiento canceroso, se observa una inestabilidad genética cada vez mayor lo que se traduce en el surgimiento de diversas alteraciones cromosómicas que surgen al azar.

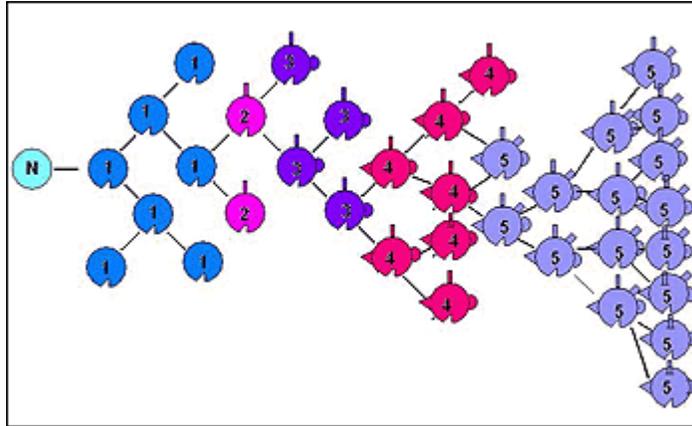
Las **anormalidades específicas** o primarias más comunes son **las translocaciones balanceadas, las deleciones cromosómicas y las manifestaciones citogenéticas de amplificaciones génicas.** Estas anormalidades han sido identificadas en la mayoría de las leucemias y linfomas y últimamente en neoplasias no hematopoyéticas. Por ejemplo, el cromosoma Filadelfia (Ph1) presente en leucemia mielógena crónica representa una translocación balanceada entre los cromosomas 22 y 9 y está presente en un 90% de los casos. En el Linfoma de Burkitt se observa una translocación entre los cromosomas 8 y 14. En el Retinoblastoma existe una deleción de la banda q14 en el cromosoma 13. Como veremos más adelante, estas alteraciones se relacionan con activación de proto-oncogenes y genes supresores, eventos responsables en primera instancia de la transformación maligna.



Genotipo y fenotipo de las células neoplásicas:

De lo anteriormente dicho, se puede deducir que en una neoplasia maligna coexisten células de diverso genotipo y por lo tanto de diverso fenotipo. Tal es así que en una determinada neoplasia, se detecta la presencia de células haploides, diploides, tetraploides o sea con exceso o déficit de cromosomas. La expresión de los genes en las distintas células es también diversa. Esto se traduce en la presencia de células con diferente comportamiento: algunas tienen gran poder metastatizante, otras no metastatizan, algunas están en continua proliferación, otras no proliferan, algunas son susceptibles a drogas, otras son resistentes a ellas, etc. La heterogeneidad en cuanto al fenotipo de las células que conforman una neoplasia tiene repercusiones clínicas y en cuanto al tratamiento.

Si observamos con detención la imagen que sigue veremos que UNA célula normal sufre una mutación (muesca) y se convierte en la célula 1. Esta célula 1 sufre una nueva mutación que se ADICIONA a la anterior originando el clon 2. Una de las células 2 sufre una nueva mutación que se SUMA a las otras y origina el clon 3 y así sucesivamente.



En este esquema podemos entonces deducir que el cáncer se origina de UNA célula, o sea es de origen monoclonal y que en una neoplasia ya constituida, coexisten clones con diverso genotipo y por lo tanto diverso fenotipo. Por lo tanto en el cáncer del Sr. N.N. encontraremos células con el genotipo 1, 2, 3, 4 y 5 las que tendrán por supuesto también los fenotipos correspondientes

Otro aspecto importante en este sentido, es que a medida que transcurre el tiempo y se suman mutaciones genéticas se generan alteraciones en la división celular lo que conduce a mitosis atípicas que tienen como consecuencia la generación de aneuploidías y mayor inestabilidad genética.



Contrariamente a lo que se suele pensar, en un cáncer avanzado existe una enorme mortandad celular debido a este hecho.

Principales repercusiones clínicas de las neoplasias.

Las **Neoplasias Benignas** pueden causar daño significativo al huésped a través de cuatro mecanismos fundamentales:

- a. Ejerciendo **presión** sobre conductos, vasos sanguíneos u órganos. Esto se traduce en obstrucción, isquemia y atrofia respectivamente. Ejemplos: ictericia por obstrucción de conductos biliares, obstrucción de uréter por adenoma prostático, compresión de hipófisis o áreas cercanas por adenoma hipofisario, parálisis por compresión de área motora por un glioma, etc.
- b. Presentando **actividad funcional**. Las neoplasias benignas de tejido endocrino elaboran hormonas con mayor frecuencia que las malignas correspondientes. Las consecuencias clínicas de este hecho dependerán de la hormona en cuestión.
- c. Presentando **ulceración, hemorragias e infecciones** especialmente cuando están ubicadas en superficies corporales (piel, mucosas).

d. Sufriendo **malignización** lo cual es poco frecuente a excepción de algunas Neoplasias tales como pólipos adenomatosos de colon que se malignizan en un gran porcentaje de los casos.

Las manifestaciones clínicas de las **Neoplasias Malignas** revisten una mayor gravedad y se deben en general a cuatro propiedades que estas presentan: crecimiento expansivo, crecimiento infiltrativo, crecimiento destructivo y necrosis de la neoplasia.

a. Crecimiento expansivo: hinchazón y aumento del tamaño del órgano afectado. Ejemplos: presencia de tumoraciones en la superficie corporal y conductos, linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia. Obstrucción del tracto respiratorio con manifestaciones tales como tos, ronquera y disnea. Obstrucción del tracto alimentario con problemas tales como disfagia, vómitos, distensión abdominal, constipación y cólicos. Obstrucción de conductos biliares y pancreáticos con presencia de ictericia. La presión provocada por la masa de tejido neoplásico puede manifestarse como dolor, edema y exudación en serosas (pleura, pericardio, peritoneo, etc).

b. Crecimiento infiltrativo: fijación de órganos normalmente móviles a la palpación por ejemplo, de nódulos en la piel, tiroides, mama y cérvix. Dolor por infiltración de diversos plexos nerviosos. Parálisis por alteración de los plexos braquial, lumbrosacro y otros.

c. Crecimiento destructivo: pérdida de la continuidad conduciendo a fracturas de huesos y perforación de los tractos respiratorio, alimentario y genitourinario. Impedimento motor y sensorial cuando afecta al sistema nervioso central. Insuficiencia del órgano afectado, por ejemplo, anemia, neutropenia y trombocitopenia en algunas leucemias y mielomas, hipofunción hormonal cuando afecta glándulas endocrinas, etc.

d. Necrosis del tumor: efectos locales tales como ulceraciones que no cicatrizan. Hemorragias: hemoptisis, melena, hematuria, metrorragia, sangramiento posmenopáusico, etc. Infecciones e inflamaciones que producen dolor, fiebre y malestar. La presencia e intensidad de estas manifestaciones dependerá obviamente de la localización de la neoplasia, de su tiempo de evolución, tamaño, velocidad de crecimiento y grado de anaplasia.

Existe además una serie de **manifestaciones generales** que son compartidas por la mayoría de los pacientes de cáncer, independientemente de la naturaleza de su neoplasia. Estas incluyen:

Pérdida de peso que puede llegar a caquexia. Entre los mecanismos responsables se cuentan el efecto de productos tóxicos del tumor, baja síntesis proteica, anorexia, competencia metabólica y aumento de los requerimientos calóricos.

Anemia como consecuencia de hemorragias, depresión de la médula ósea y bajo nivel nutricio. Cabe hacer notar que los distintos tratamientos para el cáncer, especialmente quimio y radioterapia provocan una depresión hematopoyética importante.

Inmunodepresión. Las respuestas inmunes tanto inespecíficas (inflamación) como específicas (humoral y celular) se ven afectadas por la presencia del cáncer y con mayor razón si el paciente está sometido a tratamientos con drogas citostáticas o con radiación. Esto se manifiesta como una mayor susceptibilidad a padecer estados infecciosos de diversa índole.

Fiebre por efecto de pirógenos exógenos y endógenos liberados a raíz de infecciones, inflamaciones y respuestas adaptativas.

Otras: insuficiencia renal, dolor, anorexia e hiperactividad hormonal en algunos casos.

De todos los mecanismos de agresión de las neoplasias malignas, la **Metástasis** es aquel que más seriamente compromete la vida del paciente. En todo cáncer, por definición, existe la **potencialidad** de generar metástasis, esto es, de colonizar órganos distantes con células cancerosas generando masas neoplásicas secundarias. Su presencia reproduce en otros órganos, los efectos nocivos de la neoplasia primaria. El paciente, en etapa terminal, puede presentar múltiples focos metastatásicos, hablándose en este caso de cáncer diseminado en el cual no hay mayores posibilidades de tratamiento y mejoría.

La probabilidad de metastatizar de una neoplasia depende de una serie de características tales como tejido de origen, grado de anaplasia, etapa evolutiva y estado general del paciente. Así, existen cánceres altamente metastatizantes tales como el melanoma maligno, adenocarcinoma mamario, cáncer de colon, ovario, estómago y otros. Más aún, cada neoplasia presenta uno o más lugares preferenciales para establecer metástasis.

Uno de los tipos de cáncer con mayor potencial de generar metástasis, es el melanoma maligno, que surge de la transformación de los melanocitos que son las células que otorgan la

pigmentación a la piel. En este dibujo, publicado en un atlas de dermatología alemán el año 1856 se aprecia el aspecto de esta enfermedad.



Existen también neoplasias malignas que muy raramente metastatizan tales como el cáncer de células gliales del S.N.C. y el carcinoma de células basales de la piel.

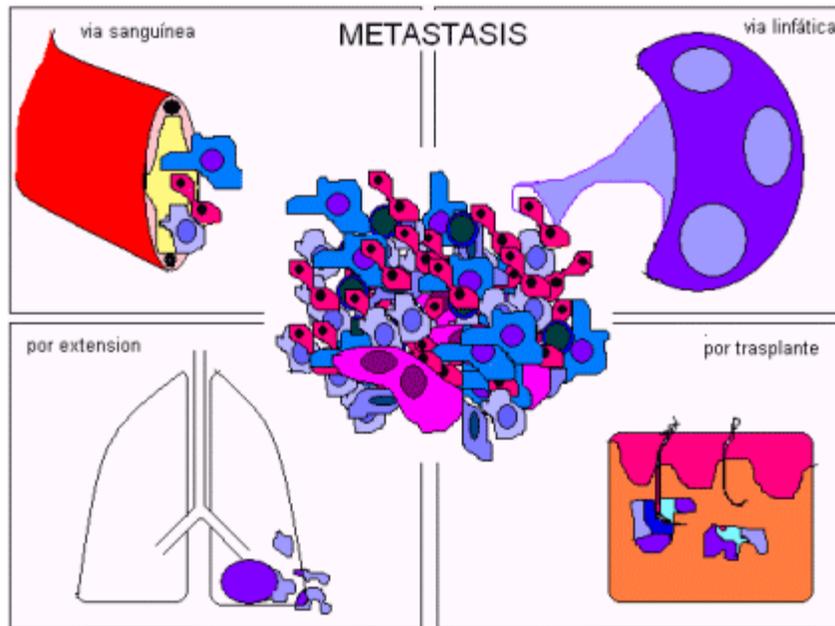
Las neoplasias malignas pueden originar metástasis por:

a. Extensión o siembra directa a cavidades o superficies corporales. Ej.: cavidades peritoneal, pleural, subaracnoídea, articular. Algunas neoplasias malignas que suelen diseminarse por esta vía son el carcinoma de ovario (al peritoneo) y carcinoma pulmonar (a la pleura).

b. Trasplante o transporte mecánico de fragmentos tumorales mediante instrumentos o manos durante el acto quirúrgico. Es poco frecuente. Puede también ocurrir en el canal dejado por una aguja de aspiración de biopsia o en suturas.

c. Vía linfática. Es la más común en la diseminación inicial de carcinomas, siendo también utilizada por algunos sarcomas. Las células neoplásicas llegan a través de los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales estableciendo colonias a partir de las cuales pueden invadir otros ganglios o pasar a la circulación sanguínea y de allí a otros órganos, especialmente a aquellos muy irrigados como pulmón e hígado.

d. Vía sanguínea. Es la vía de diseminación más frecuente de los sarcomas.



En el desarrollo de una metástasis se describen las siguientes etapas sucesivas:

- 1.- Extensión al tejido circundante (crecimiento infiltrativo).
- 2.- Penetración en las cavidades y/o vasos del organismo.
- 3.- Liberación de las células neoplásicas en calidad de émbolos a la circulación (linfática o sanguínea).
- 4.- Detención y adherencia de los émbolos en ganglios linfáticos o vasos distantes.
- 5.- Invasión del tejido circundante al vaso y formación de una nueva población de células malignas (metástasis).

Cabe hacer notar, que la presencia de células malignas en circulación no significa necesariamente que vayan a constituir una metástasis ya que se requiere de una serie de factores micro ambientales para colonizar un órgano. Además, debido a la presencia de neoantígenos en la superficie de las células cancerosas, existen una serie de mecanismos inmunológicos encargados de su eliminación.

Las células de una población maligna son heterogéneas en cuanto a su capacidad de metastatizar. Algunas de ellas tienen una serie de propiedades que les permiten realizar dicho proceso. Así, entre los factores que influyen en las etapas 1 y 2 se cuentan: presión mecánica, mayor movilidad, liberación de enzimas que fragmentan colágeno y membrana basal, etc. Además hay una menor adhesión de las células entre sí lo que permite su fácil desprendimiento de la masa cancerosa.

Una vez dentro del vaso, las células circulan por la sangre o linfa en grumos formando émbolos. Las células cancerosas pueden activar el fibrinógeno cubriéndose de fibrina a la que se adhieren plaquetas. De esta manera se protegen de los mecanismos inmunológicos que intentan destruirlas. Al ir disminuyendo el lumen de los vasos, los émbolos de células malignas se enclavan en algún sitio, deteniéndose. Las plaquetas liberan factores que participan en la adhesión del émbolo canceroso al endotelio y en el aumento de la permeabilidad del vaso, permitiendo la salida de las células al intersticio. En algunos sistemas se ha postulado la existencia de receptores específicos en las células endoteliales para las células cancerosas, los que serían responsables de la "preferencia" de algunos tumores por metastatizar algunos órganos en particular. El desarrollo de la colonia se ve facilitado por la secreción, por parte de las células cancerosas, de un factor angiogénico que promueve la vascularización. Además, secreta el factor de crecimiento tumoral (TGF) que estimula la proliferación endotelial. A partir de esta pequeña colonia, surge entonces una neoplasia de características histopatológicas y de comportamiento similares al cáncer primario. Estas metástasis a su vez pueden originar otras colonias, produciéndose la diseminación generalizada en el paciente.

Principios de diagnóstico y tratamiento

El cáncer es considerado por la población en general como una enfermedad "incurable". Esto se debe, en parte, a la alta mortalidad que produce debido a que se diagnostica tardíamente. Es una enfermedad de larga evolución que suele dar sintomatología cuando ya es tarde para un tratamiento efectivo. Es por lo tanto de vital importancia un diagnóstico precoz, en etapas en que aún se puede salvar la vida del paciente con un tratamiento adecuado. Existen sin embargo, neoplasias malignas que responden efectivamente al tratamiento.

La consulta al médico ante cualquier síntoma que sugiera la presencia de una neoplasia maligna es considerada como primera norma básica en el diagnóstico oportuno del cáncer. El Instituto Nacional del Cáncer de EEUU ha elaborado una lista de ocho condiciones que, al estar presentes en una persona, lo debieran inducir a consultar:

- 1.- Cambio en una verruga o lunar.
- 2.- Nódulo en el pecho u otra parte (autopalpación).
- 3.- Herida que no cicatriza.
- 4.- Hemorragia de cualquier fuente (hemoptisis, melena, metrorragia).
- 5.- Ronquera persistente o tos persistente.
- 6.- Dificultad en tragar o indigestión persistente.
- 7.- Cambio persistente en los hábitos urinarios y fecales.
- 8.- Pérdida de peso sin causa aparente.

La actitud del equipo médico es también muy importante en la detección precoz del cáncer. Un examen físico completo y una anamnesis acuciosa en la atención primaria son de gran importancia ya que permiten sospechar de la existencia de enfermedad maligna en pacientes que consultan por otras afecciones. Ante la más leve sospecha, se debe descartar la presencia de neoplasias mediante los numerosos métodos de diagnóstico actualmente existentes

Entre los métodos de diagnóstico precoz que se efectúan o debieran ser efectuados en forma periódica a la población susceptible o de alto riesgo, se cuentan el estudio citológico de muestras provenientes del cuello uterino (Papanicolaou), de estómago, bronquios y otras secreciones orgánicas. La aplicación de estos métodos, ha permitido, por ejemplo, disminuir significativamente la mortalidad por cáncer cervicouterino. En Japón, la endoscopía gástrica y el análisis citológico ha significado una disminución drástica del cáncer de estómago, muy frecuente en ese país

El tratamiento del paciente canceroso puede ser de distinta naturaleza dependiendo del tipo de tumor, su ubicación, el grado de anaplasia y la presencia o ausencia de metástasis. En general existen cinco métodos no excluyentes en el tratamiento del cáncer: Cirugía, Radioterapia, Quimioterapia, Terapia Hormonal, y en forma más bien experimental, Inmunoterapia. Todos estos métodos terapéuticos presentan, sin embargo, problemas para el paciente.

La cirugía es el tratamiento más efectivo cuando el cáncer es resecable y no afecta masivamente a un órgano vital. Sin embargo, aumenta el riesgo de diseminación y metástasis y es inmunodepresora.

La radioterapia se aplica especialmente a cáncer cervicouterino, de mama, piel, cavidad oral, hueso, cerebro y en linfosarcomas y linfomas, con diversa probabilidad de éxito dependiendo del tamaño y localización entre otros. Como efectos adversos, produce lesiones tisulares en las zonas circundantes al tumor, diarreas y depleción de médula ósea entre otros.

Los principales **tratamientos hormonales** consisten en gonadectomía en carcinoma mamario y prostático. También se efectúa aplicación de hormonas en cáncer de mama, próstata, endometrio y tiroides. Esto puede traer como consecuencia, una masculinización en la mujer o feminización en el hombre.

La quimioterapia basa en la administración de drogas citostáticas, antimetabolitos y antibióticos. Estas drogas matan o detienen la proliferación de las células cancerosas.

Sin embargo, produce en los pacientes una serie de reacciones adversas debido a que la acción de los fármacos es inespecífica y afecta también a células de tejidos sanos. La quimioterapia produce inhibición de la hematopoyesis la que se traduce en anemia, leucopenia y trombocitopenia; inmunodepresión que aumenta la susceptibilidad a todo tipo de infecciones; efectos tóxicos, alopecia, ulceración de mucosas, alteraciones de la piel, malestar y vómitos entre otros.

Finalmente, **la inmunoterapia** se basa en que las células cancerosas poseen neoantígenos, pudiendo ser considerados como un alo trasplante aceptado. La inmunoterapia, aún en estado experimental, trata de ayudar al organismo a rechazar al tumor, estimulando de diversas maneras al sistema inmune adaptativo.

Los pacientes con cáncer presentan una serie de características psicológicas particulares que requieren de una actitud especial del equipo médico en su tratamiento. Se caracterizan por presentar desesperanza, sensación de pérdida de control, dificultad de aceptación de la muerte, angustia por miedo al dolor y la mutilación, miedo al abandono, sensación de soledad, rabia e impotencia. Es importante la existencia de un médico referente que asuma la responsabilidad de su tratamiento aún cuando este es efectuado por un equipo médico.

ETIOLOGIA DEL CANCER.

Introducción:

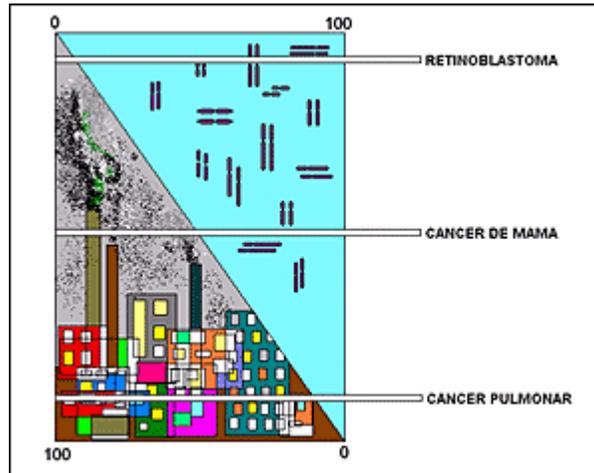
El Cáncer, que no respeta edad, sexo, especie ni raza, ha ido aumentando en incidencia en forma alarmante, a pesar de todos los avances de la medicina y de la biología que tratan de combatirlo. Se supone que este aumento es debido al mayor promedio de vida de los individuos. Sin embargo ésta no parece ser la única explicación, ya que el cáncer no afecta solamente a personas de edad avanzada sino también a jóvenes y niños. Actualmente se enfatiza en la importancia de factores derivados de la contaminación ambiental que acompaña a la civilización moderna. Otras investigaciones otorgan una importancia cada vez mayor a factores genéticos. Así, el problema es muy complejo. Desde luego, no existe un factor etiológico único para el cáncer en general ni para un determinado tipo de neoplasia en particular. Se habla de factores predisponentes que aumentan la probabilidad de que un determinado individuo sea afectado por un determinado tipo de cáncer. Estos factores se relacionan con el medio ambiente (ubicación geográfica, hábitos, alimentación, ocupación) o con características propias del individuo, tales como dotación genética, edad, sexo y estado hormonal. Por lo tanto, **en la etiología del cáncer intervienen factores endógenos (propios de individuo) y exógenos (propios del medio ambiente).**

Desde el punto de vista de la influencia que tienen factores genéticos y ambientales en la incidencia del cáncer, se ha establecido un espectro de enfermedades neoplásicas malignas que va desde aquellas en las que el factor ambiental es predominante hasta aquellas en las que alteraciones genéticas previas determinan su aparición. Así se puede establecer las siguientes categorías:

- 1. Neoplasias malignas de origen predominantemente ambiental** donde la constitución genética del individuo tiene aparentemente poca influencia. Ej.: cáncer pulmonar en fumadores, leucemias en sobrevivientes de explosiones atómicas, cáncer cervicouterino en mujeres con una vida sexual promiscua, etc.
- 2. Neoplasias malignas en las que una alteración genética previa hace más susceptibles** a los individuos afectados a la acción de carcinógenos presentes en el medio ambiente. Así, condiciones denominadas síndromes de inestabilidad genética o bien defectos en la capacidad de reparación del DNA, hacen muchísimo más susceptibles a los individuos que las padecen a enfermar de determinados tipos de cáncer. Por ejemplo, los pacientes que padecen xerodermia pigmentosa, caracterizada por mecanismos de reparación de DNA defectuosos, tienen una alta probabilidad de desarrollar carcinomas en la piel expuesta a la radiación solar.
- 3. Neoplasias malignas que muestran agregación familiar** pero cuyo componente genético no está determinado. Se los supone de naturaleza poli génica. Su incidencia en determinadas familias es mayor que la esperada si la distribución fuera al azar. Ejemplos: cáncer de mama y de colon.
- 4. Neoplasias malignas denominadas "hereditarias"** en las que existe un modo de herencia mendeliana simple. En estos casos se heredan genes responsables de la transformación maligna que llevan al desarrollo temprano del cáncer. El ejemplo más claro es el Retinoblastoma, en el cual el 40% de los niños que heredan de manera autosómica dominante un gen alterado ubicado en el cromosoma 13 padecen la enfermedad. La presencia de este gen

alterado determina un riesgo 10 000 veces mayor de desarrollar Retinoblastoma que la población general.

Se puede concluir que desde el punto de vista de etiología, evolución y pronóstico cada tipo de cáncer es una entidad distinta, teniendo en común las características biológicas que las definen: autonomía en la proliferación celular, invasividad y potencialidad de metastatizar.



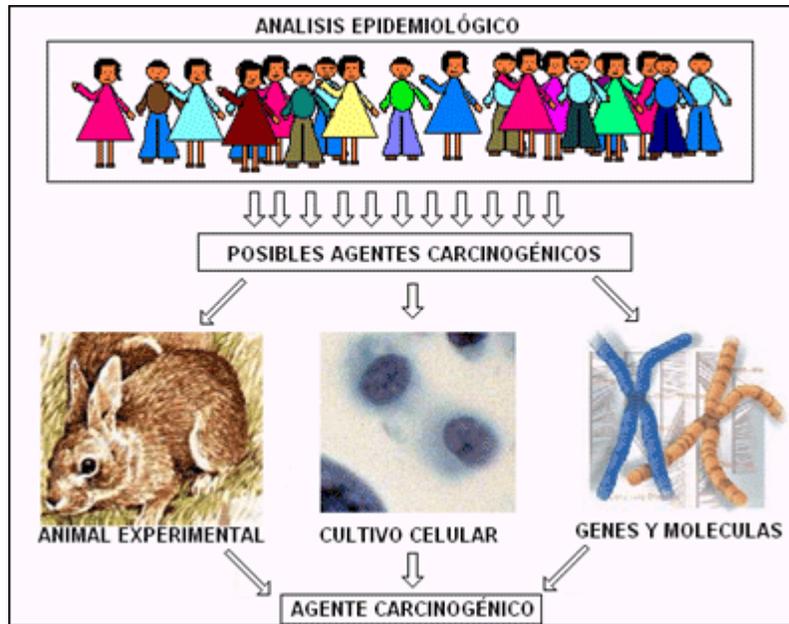
La presencia de un cáncer clínicamente detectable en un individuo indica la culminación de un largo y complejo proceso, que se pudo iniciar muchos años atrás. Este proceso comprende: transformación de una célula normal en maligna; constitución de una pequeña población de células cancerosas; vascularización; inicio de un crecimiento rápido; posible diseminación y manifestación en síntomas y signos. Es un proceso gradual en el que intervienen múltiples factores y eventos.

Desde un punto de vista biológico, el cáncer representa esencialmente una alteración de la proliferación celular. Las células cancerosas se caracterizan por su **desobediencia** a los mecanismos de regulación de la proliferación celular presentes en el huésped. Es importante tener en consideración este hecho cuando se analiza los mecanismos de acción de los diversos factores que participan en la etiología de esta enfermedad.

A lo largo del tiempo, se ha utilizado diversos enfoques en el análisis del problema de la etiología del cáncer. **Un enfoque epidemiológico** ha permitido saber cuáles son las poblaciones más susceptibles a un determinado tipo de cáncer: qué factores ocupacionales se traducen en una mayor incidencia de esta enfermedad, qué hábitos o costumbres aumentan el riesgo de presentarlo, a qué edad es más probable que surja; qué sexo es más susceptible; en qué países es más frecuente, etc. Con esta información se puede deducir factores de riesgo o factores predisponentes y se puede aislar sustancias o condiciones cuya presencia hace aumentar **la probabilidad** de que un determinado individuo padezca un determinado tipo de cáncer.

El siguiente paso es analizar la acción de estos "factores de riesgo" sobre sistemas experimentales para averiguar su potencial **cancerígeno** (generador de cáncer). Así, se ha aislado o sintetizado una serie de sustancias químicas, se ha estudiado diversos tipos de radiación y de elementos biológicos (especialmente virus) en cuanto a su poder cancerígeno.

Estos estudios se han efectuado en animales de laboratorio (rata, ratón, conejo, hamster, mono) en células en cultivo (cultivos primarios y líneas celulares) y en sistemas bacterianos (Test de Ames). Ultimamente, a raíz de los avances en la biología molecular, se ha estudiado el cáncer desde el punto de vista de la genética molecular, describiéndose los genes que participan en el proceso y sus productos.



Aspectos epidemiológicos del cáncer

El análisis se hace fundamentalmente en términos de **incidencia** (número de casos diagnosticados en un período especificado); de **prevalencia** (número de enfermos en un período dado) y mortalidad (número de pacientes muertos en un período dado). A estas medidas se aplican variables tales como ubicación geográfica, sexo, edad, tipo de trabajo, tipo de neoplasia, según el interés de cada estudio en particular.

La información que surge de este tipo de análisis es de vital importancia para el clínico, el experto en salud pública y el investigador básico. La identificación de factores que aumentan la incidencia de cáncer en la población permite desarrollar programas de prevención a través de la eliminación de cancerígenos del mercado (pesticidas, fármacos). También permite desarrollar programas de prevención mediante la educación de la población para disminuir su consumo (cigarrillo, colorantes y otros). Por otra parte, la selección de poblaciones de alto riesgo a través de la identificación de características que las distinguen, permite establecer programas de vigilancia con el fin de detectar precozmente el surgimiento del cáncer en estas personas (Ej.: cáncer cervicouterino, cáncer gástrico) o bien se someterlas a cirugía preventiva (colonoscopia y resección de pólipos en pacientes con poliposis familiar de colon).

Entre los factores exógenos que influyen en la incidencia de cáncer se cuentan: **Ubicación Geográfica, Ocupación, Dieta, Hábito de fumar, agentes biológicos (virus DNA y RNA), hormonas.** Entre los **Virus DNA** relacionados con cáncer humano tienen importancia el Virus de la **hepatitis B** (HBV) asociado con cáncer hepático, el **Virus del papiloma humano** (HPV) relacionado con cáncer cervicouterino, vulva y piel, el **Virus Epstein-Barr** (EBV) con cánceres de tejido linfóide tales como linfoma de Burkitt y linfoma inmunoblástico y con el carcinoma nasofaríngeo. En relación a los Virus RNA: existe gran cantidad de **virus RNA** o retrovirus asociados con diversos tipos de cáncer en distintas especies pero sólo uno ha sido relacionado con cáncer humano, el virus de la leucemia de células T (HTLV) el que sería responsable de leucemias y linfomas de linfocitos T.

Factores hereditarios.

El problema de la influencia de factores genéticos o hereditarios en la incidencia de cáncer debe ser analizado con cautela. En la etiología del cáncer se imbrican generalmente factores genéticos y factores ambientales. Dicho de otro modo, un agente cancerígeno encuentra un terreno más apropiado para desarrollar un cáncer en algunos individuos genéticamente predispuestos que en la población general. Se ha observado, por ejemplo, que el cáncer pulmonar es dos veces más frecuente en parientes fumadores de un paciente con este cáncer que en la población general. Se puede considerar que la herencia y los factores medioambientales son los dos extremos de un espectro de influencias predisponentes. En estos extremos están las neoplasias malignas de etiología predominantemente ambiental (Ej.: cáncer pulmonar en fumadores) y aquellas de etiología predominantemente hereditaria (Ej.:

Retinoblastoma). Entre ellos se ubican la gran mayoría de las neoplasias malignas en las cuales interactúan factores genéticos y ambientales.

De los antecedentes basados en estudios epidemiológicos se puede concluir que existe una gran variedad de sustancias, elementos o condiciones que están relacionadas con la incidencia de cáncer las que se agrupan en tres grandes categorías: **elementos químicos, elementos físicos y virus**. Además, algunas hormonas actúan favoreciendo o aportando condiciones micro ambientales propicias para el desarrollo de algunos tipos de cáncer.

Proto-oncogenes y oncogenes.

Los elementos y mecanismos involucrados en la carcinogénesis son, como hemos visto, de variada naturaleza. Elementos químicos, físicos, genéticos y virales pueden ser responsabilizados de la transformación de células normales en malignas. Esta transformación las conduce a desobedecer los mecanismos de regulación de la proliferación celular y adquirir una serie de propiedades que las hace inmortales, autónomas y agresivas. Una pregunta clave es ¿cómo condiciones de tan diversa naturaleza pueden conducir a un fenómeno común cual es el cáncer? Se puede generalizar diciendo que el proceso es complejo, de múltiples etapas y que la presencia de un cáncer clínicamente detectable es el resultado de una larga historia en la que coinciden múltiples eventos.

Todos los agentes cancerígenos que hemos descrito tienen como factor común el hecho de interactuar con el material genético de la célula afectada, esto es, con el DNA. Hasta fines de la década del 60, la naturaleza de la interacción de estos elementos carcinogénicos con el DNA, era desconocida. Actualmente se sabe que los genes involucrados en la carcinogénesis corresponden a genes que participan en la regulación del comportamiento proliferativo de las células: proto-oncogenes y genes supresores principalmente.

Desarrollo de la investigación acerca de Oncogenes.

El estudio de la oncogénesis por virus RNA inició una era de grandes descubrimientos que permitieron postular las hipótesis actualmente vigentes las que han aclarado en forma muy importante el problema de la oncogénesis a nivel molecular. A ello contribuyeron en forma fundamental los avances en las técnicas de la biología molecular e ingeniería genética. Estas han permitido secuenciar genes, identificar los productos que codifican y determinar su ubicación y función en la célula.

Los virus RNA oncogénicos o retrovirus tienen en su genoma un gen que codifica para la enzima transcriptasa reversa la que es capaz de copiar el RNA viral a una hebra de DNA complementaria. Genes presentes en esta hebra de DNA viral que se inserta en el núcleo celular, codifican las proteínas responsables de la transformación maligna. Los genes responsables de la transformación maligna se denominaron **oncogenes**.

Se secuenció los oncogenes virales (**v-onc**), y se buscó su presencia en células cancerosas en cultivo, en aquellas de cánceres primarios y en células normales de diversas especies. Se observó con gran sorpresa, que en todas ellas existen secuencias casi idénticas a los v-onc. Se concluyó entonces que el genoma normal de la mayoría de las especies, desde levaduras y hongos hasta el hombre, presentan secuencias muy similares a las de oncogenes virales. Más aún, se descubrió que cánceres de origen no viral contienen oncogenes capaces que malignizar células normales al ser incorporados a ellas. Estas secuencias homólogas o similares a oncogenes virales que están presentes en células normales se denominaron **proto-oncogenes** debido a su potencialidad transformante. Cuando estos proto-oncogenes se alteran cualitativa o cuantitativamente originando transformación maligna se denominan **oncogenes celulares o c-onc**.

A raíz de estos descubrimientos, surgieron varias preguntas claves:

¿Cuál es el sentido biológico de la presencia de estos genes potencialmente peligrosos en los organismos vivos y porqué se han mantenido a lo largo de la evolución?

¿Cómo se explica la presencia de estos oncogenes en retrovirus y porqué mecanismo transforman células normales en malignas?

¿Cuál es la función de los proto-oncogenes en las células normales?

¿Cómo adquieren los proto-oncogenes su capacidad de malignizar células?

Los proto-oncogenes se han mantenido en todas las especies a lo largo de millones de años de

evolución porque los productos codificados por ellos cumplen un papel fundamental en los organismos vivos: participan en la regulación de la proliferación y diferenciación celulares. Ambas funciones biológicas son fundamentales en el desarrollo, crecimiento y manutención de los diversos tejidos que conforman a los seres vivos.

La presencia de oncogenes en retrovirus se debería a que fueron adquiridos por los virus desde el genoma celular normal al infectarlas para replicarse. En otras palabras, los retrovirus le han "robado" secuencias nucleotídicas de proto-oncogenes a las células, las que sufren pequeñas modificaciones durante el proceso y originan los v-onc presentes en ellos (Teoría de Temin). A raíz de esta copia con error adquieren capacidad transformante y podrán, al infectar otras células, provocar su transformación maligna. La transformación maligna la logran al codificar proteínas regulatorias alteradas las que conducen al comportamiento proliferativo que caracteriza a las células cancerosas.

La función de los proto-oncogenes y genes supresores en las células normales es compleja y diversa. Como se ha dicho, sus productos participan en la regulación del ciclo proliferativo y de la diferenciación celular.

El comportamiento de las células en relación al ciclo celular y sus etapas G1, S, G2 y M, así como su tránsito hacia la diferenciación (G01 o G02), está regulado fundamentalmente a tres niveles:

1. Membrana Celular
2. Citoplasma
3. Núcleo.

En la membrana participan principalmente factores presentes en el plasma (factores de crecimiento (GF), hormonas u otros) que llevan los mensajes a la célula; receptores específicos para ellos los reciben y moléculas de transducción de señales los internalizan hacia la cara interna de la membrana citoplasmática. En el citoplasma existen segundos mensajeros que transmiten la señal desde la membrana hacia el núcleo. En el núcleo se recibe la señal y se actúa en consecuencia, vale decir, se expresan los genes necesarios para cumplir la orden recibida. De esta manera, la célula en cuestión puede replicar su DNA o bien sintetizar proteínas específicas para llegar a un estado diferenciado (G0), o detenerse en G2, etc. Las moléculas que participan en la serie de eventos involucrados en la transmisión de señales que regulan la proliferación celular son codificadas por proto-oncogenes. Últimamente se ha descrito la existencia de genes que codifican productos que impulsan o envían a las células hacia la diferenciación, lo cual implica que no siguen proliferando. Estos genes han sido denominados "**anti-oncogenes**" o **genes supresores**. Como se puede deducir, estos genes transforman células normales en malignas por ausencia y no por presencia como es el caso de los oncogenes. La regulación del ciclo proliferativo y de la diferenciación celular han sido analizado en las sesiones anteriores, de manera que no insistiremos en ello.

Sólo recordaremos que, en la proliferación celular participan los productos de los siguientes tipos de genes:

- a) **proto-oncogenes y genes supresores que codifican productos que pueden ser solubles, de membrana, citoplasmáticos y nucleares encargados de la recepción y transmisión de las señales regulatorias.**
- b) **genes que codifican sustratos y enzimas necesarios para la duplicación del material genético y celular y para el aparato mitótico y**
- c) **genes que codifican productos citoplasmáticos (cdc y ciclinas) responsables del tránsito de las células a lo largo del ciclo celular (transición G1---->S y G2---->M.**

Así pues, los tejidos y por ende los organismos vivos funcionarán adecuadamente en cuanto a su crecimiento y diferenciación siempre y cuando los mecanismos que los regulan estén indemnes. **En consecuencia, cambios cualitativos o cuantitativos en los productos de estos genes pueden conducir a la transformación de células normales en malignas.**

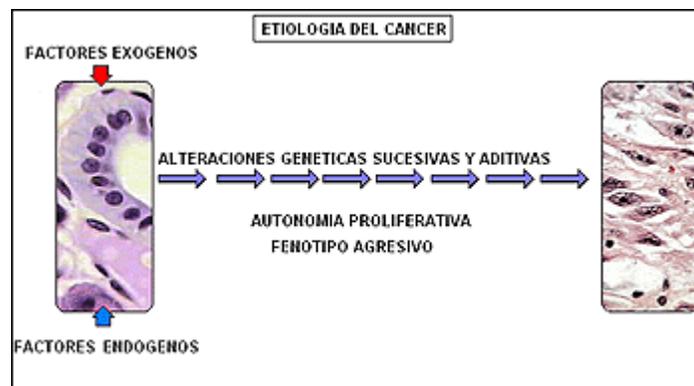
Los oncogenes se denominan con tres o cuatro letras a las que se antepone la letra v si están en virus, o c si son celulares (ej: v-myc, c-ras). La contrapartida normal de estos oncogenes en las células son los proto-oncogenes.

Los productos codificados por proto-oncogenes se ubican en los distintos compartimentos de la célula, membrana, citoplasma, núcleo, o bien son productos solubles.

Los oncogenes han sido clasificados en las siguientes categorías, según la ubicación y función que ejercen

- a) Factores de crecimiento
- b) Receptor para Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF)
- c) Actividad tirosina kinasa
- d) Proteína-kinasa que fosforila residuos treonina y
- e) Proteína ligante de GTP
- f) Factores de transcripción

Los proto-oncogenes adquieren la capacidad de malignizar células a través de diversos **mecanismos de "activación"** que los convierten en oncogenes celulares (c-onc). Entre ellos, los más importantes son las **mutaciones puntuales, las translocaciones cromosómicas, la amplificación génica y la inserción de genomas virales**. La transformación maligna puede ser también consecuencia de la **inactivación de genes supresores o anti-oncogenes** o de sus productos. Se puede resumir diciendo que la alteración de de proto-oncogenes, genes supresores o genes responsables de la muerte celular programada, puede conducir a la transformación maligna.



[Subir](#)