

CURSILLO DE ONCOLOGIA

(Continuación)

Dr. EDUARDO VAIDIVIA PONCE

III PARTE

1.— ETIOLOGIA

Ambiente: Hábitos y Costumbres.

Se conoce la etiología del cáncer?

La ETIOLOGIA del CANCER no se conoce.

Hay multitud de estudios de observación clínica, de epidemiología, de laboratorio y de experimentación animal que sindicaron a diversos factores como causantes o condicionantes de estas neoplasias. Entre ellos están los "genes defectuosos heredados", las irradiaciones con Rayos X, gamma o ultravioleta; irritaciones y lesiones por agentes mecánicos; ciertas sustancias químicas, por ejemplo las contenidas en el humo del tabaco, las emanaciones de la gasolina, en el hollín y el polvo de que está impregnado el aire en muchos grandes centros industriales, etc. Se conoce más de 200 agentes entre químicos y físicos capaces de inducir un cáncer.

Entre los agentes biológicos se señalan los virus.

El virus es una partícula que posee un núcleo de ARN y una corteza con moléculas de proteínas.

Algunos virus tienen períodos de latencia largos (meses o años), y luego por algún estímulo pueden alterar la carioquinesis y originar multiplicación anormal: Cáncer.

a) Desde principios de este siglo se sabe que algunos tumores de animales podían transmitirse a otros animales similares inyectando filtrados acelulares.

b) En 1908 Ellerman y Bary transmitieron la leucemia del pollo.

c) Rous en 1911 provocó el sarcoma del pollo.

d) En 1930 Shope transmitió el papiloma de la cola algodonosa del conejo por inyección de filtrados acelulares.

e) En la misma forma Luke reprodujo un tumor de riñón en la rana.

f) Bittner, en 1936, evidenció un factor en la leche de las ratonas madres afectadas de cáncer mamario. Hoy en día hay evidencia sobre este factor "B" que es un virus.

g) Gross, en 1953, evidencia el virus del polioma.

h) En los últimos años hay informes de que se ha producido cánceres en

animales inyectando filtrados de cáncer humano.

i) Podemos concluir que hay evidencias de que existen VIRUS ONCOGENICOS para el hombre.

Es un hecho interesante que el cuerpo humano está, preferentemente, en contacto con el medio ambiente por:

- a) la capa que lo cubre, **la piel**
- b) la **mucosa** que tapiza el **árbol respiratorio**
- c) la **mucosa del tubo digestivo**
- d) la **mucosa** del sistema **reproductor**

Y, es igualmente interesante comprobar que el mayor número de cánceres se origina en estos epitelios de los diferentes órganos que de una u otra manera, están en contacto con el medio ambiente.

Suscintamente revisaremos:

1.— CANCER DE LA PIEL

En la producción de estas neoplasias se ha señalado la intervención de los siguientes factores:

- a) grado de pigmentación
- b) radiación ultravioleta
- c) exposición a la luz; y
- d) otros agentes.

En un estudio sobre 14.6 millones de habitantes en EE.UU. de A. (1), se demostró la incidencia:

en negros	272/100.000
en blancos	333/100.000

a) Hay una relación inversa entre la proporción de pigmento y CANCER.

Se ha demostrado igualmente que el Cáncer en el blanco es predominante-

mente a células basales, en cambio, en el negro es a células escamosas.

b) y c) La exposición al sol y a las radiaciones ultravioletas, en las zonas descubiertas de la piel, constituyen un factor de importancia y decisión en la aparición del cáncer.

Los países nublados como Suecia, Noruega, Gran Bretaña, etc., tienen baja frecuencia en comparación con los países meridionales, más soleados como: Grecia, Italia, España y Sur de EE.UU. de A.

d) Los cánceres que se producen en las zonas, cubiertas de la piel, estarían vinculadas a otros factores: irritación local, por calor, o algún agente físico, químico o biológico.

La incidencia del melanoma aumenta a medida que nos acercamos a los trópicos.

CANCER DE LABIO INFERIOR

- a) además de los factores de la piel
- b) exposición al viento: campo, mar
- c) polvo
- d) agente químico
- e) fumadores de pipa
- f) 90% en hombres.

Otras lesiones malignas menos frecuentes:

— El sarcoma hemorrágico de KAPOSI: no desarrolla metástasis. Es multicéntrico.

— El Xeroderma Pigmentosum: forma carcinomas Basocelulares y Espino Celulares.

— La micosis Fungoide, es multicéntrico.

2.— CANCER DE LAS VIAS RESPIRATORIAS

- a) Es más frecuente en EE. UU. de A. y Europa.
- b) Es más frecuente en la ciudad que en el campo.
- c) Es más frecuente en el hombre que en la mujer.
- d) Es 11 veces más frecuente entre los fumadores que en los no fumadores.
- e) Mayor incidencia en ambientes contaminados por combustión de hidrocarburos aromáticos policíclicos. 3.
- f) En aires contaminados por sustancias irritantes: uranio, cromo, arsénico, estroncio, níquel, berilium.
- g) El asbesto contribuye más al desarrollo del mesotelioma.

En general el aire se contamina con:

- a) Los sistemas de calefacción doméstico.
- b) Los humos de las fábricas, y
- c) Los escapes de los carros.

3.— CANCER DEL TUBO DIGESTIVO

A. CAVIDAD ORAL

- a) hábito de beber alcohol
- b) mascar tabaco con nass (tabaco + cal)

B. CANCER DE ESOFAGO

- a) hábito de beber alcohol
- b) bebidas muy calientes (té). Frecuente en Suiza, Mongolia, etc.

C. CANCER DE ESTOMAGO

- a) Chile y Japón tienen mortalidad más alta en el mundo.
- b) hábito de comidas calientes
- c) condimentos, ají

- d) ingredientes químicos, y otros condimentos
- e) alto consumo de frutas ácidas, leche y derivados, exceso de vitaminas
- f) también se dice que regímenes pobres en vitaminas producen lesiones pre-cancerosas.
- g) las aflotoxinas producidas por el HONGO ASPERGIELUS FLAVIUS, son carcinógenos, que pueden contaminar: las nueces, semillas de soya, maíz, el trigo, arroz y otros.

D. CANCER DEL HIGADO

- a) es muy frecuente en el AFRICA
- b) en los BANTU, contribuye al 90% de los tumores malignos
- c) en EUROPA y en EE.UU. de A. contribuye con la mortalidad del 10%.
- d) en AFRICA Ecuatorial Francesa contribuye con el 55%.

E. CANCER DE COLON

- a) más frecuente en los que comen más carnes y grasas y poca verdura.

F. CANCER GINECOLOGICO

F.1. CANCER DE MAMA:

- a) Etiología posiblemente viral.
- b) Factores predisponentes:
 - b.1. antecedentes familiares de cáncer de mama.
 - b.2. esterilidad, pocas gestaciones o en edad tardía.
 - b.3. lactancia menor de 6 meses.
 - b.4. mayor de 40 años.
 - b.5. Estados Unidos y países Europeos nórdicos mortali-

dad 25/100.00, Chile y Japón 4/100.000.

- b.6. Mayor incidencia en poblaciones con alimentación rica en grasas.

F.2. CANCER DE CUELLO UTERINO

ETIOLOGIA

FACTORES INICIADORES

- a) parece el virus Herpez H2 el causante (4).
b) se considera favorecedora a la actividad sexual.

FACTORES PREDISPONENTES: (6)

- a) actividad sexual precoz
b) alta paridad
c) promiscuidad sexual
d) condiciones socio - económicas pobres, en nuestros Pueblos Jóvenes 610/100.000 mujeres (2)
e) se considera al cáncer de cervix como una enfermedad venérea.

F.3. CANCER DE CUERPO UTERINO

FACTORES PREDISPONENTES:

- a) obesidad
b) diabetes
c) hipertensión
d) esterilidad
e) anomalías del ciclo menstrual (tipo ciclos anovulatorios)
f) exceso de estrógenos
g) tumores productores de estrógenos
h) solteras sin hijos

F.4. CANCER DE OVARIO

- a) representa el 5% de todos los cánceres en la mujer

b) 1 de cada 6 neoplasias de ovario es maligna

c) incidencia mayor entre los 40 a 60 años

FACTORES PREDISPONENTES:

- a) desequilibrio hormonal
b) esterilidad

G. LEUCEMIA

El 3% de todos los cánceres son leucemias.

AGENTES INICIADORES

- a) el agente iniciador es probablemente un virus
b) también la radiación ionizante
c) en Escocia incidencia alta en relación a exposición a Estroncio 90 presente en atmósfera
d) la incidencia en Japón 1/100.000. En Hiroshima y Nagasaki 6 a 7/100,000
e) más frecuente en menores de 20 años
f) agente tóxico para la médula ósea y el mecanismo de hematopoyesis

AGENTES PREDISPONENTES:

- a) gemelos monocigóticos.
b) en mongólicos es 20 veces más frecuentes
c) mayor riesgo de padecer leucemia conlleva el primer niño de madre añosa
d) en el síndrome Klinefelter y otros trastornos genéticos.

H. LINFOMAS

AGENTE INICIADOR

1. se considera a un virus EB, para el linforma de Burkitt endémico en una zona de Africa

AGENTES PREDISPONENTES:

1. anemia hemolítica auto inmune
2. trastornos de hipersensibilidad retardada
3. deficiencia ir.munológica

El virus del Polioma S.E. que está en investigación.

EN RESUMEN:

La ETIOLOGIA del cáncer no se conoce. Todo hace pensar que la ETIOLOGIA es múltiple.

Que el factor externo, iniciador, puede ser de naturaleza física, química o biológica (virus).

Que el factor interno: estaría representado por el mecanismo inmunobiológico de defensa del individuo.

IV PARTE**2.— CARCINOGENESIS**

El cáncer es una respuesta hística, es la expresión de un complejo de circunstancias biológicas, que deben coincidir e interrelacionarse, de tal manera, que cada una sea esencial para que el tumor se produzca.

Estas circunstancias varían de un tejido a otro, de un individuo a otro y de una especie a otra.

En las circunstancias carcinogénicas intervienen generalmente estos 4 factores:

1. la acción de un agente externo: químico, físico, biológico (viral).
2. una dosis suficiente de este agente.
3. una predisposición interna: deficiencia nutricional, desequilibrio hormonal, defecto inmunológico, anomalía genética hereditaria, etc., y
4. el transcurso de períodos relativamente largos.

Estos cuatro elementos básicos, parece ser comunes a la mayoría de tumores en los mamíferos.

Actualmente ya no se acepta que la causa sea única, ya que la multiplicidad misma de los elementos interactuantes torna dudoso el objetivo de determinar una "dosis carcinógena liminar", de una sustancia química, física o de radiación y de establecer una relación precisa entre la dosis y la respuesta de un agente determinado (5).

MECANISMO DE LA CARCINOGENESIS

En la carcinogenesis intervienen dos grupos de factores:

1. factores que por sí solos inician y completan el proceso canceroso (co-carcinógeno, indica el iniciador débil que potencia la acción de otro fuerte), y
2. factores capaces de hacer avanzar el proceso hacia su culminación, pero que necesitan del primer grupo para conseguirlo.

Esta fórmula que sigue nos permite analizar los mecanismos del cáncer:

Factor externo + Dosis suficiente + Predisposición interna + Tiempo = Pre-cáncer → Cáncer

1. El factor externo suele ser el iniciador: químico, físico, viral.
2. La dosis suficiente o adecuada, no puede definirse con precisión; existe una gama liminar para cada tejido, órgano, individuo, especie.
3. La predisposición interna constituye el cúmulo de alteraciones biológicas que podrían promover el CÁNCER: nutricionales, hormonales, inmunológicas, genéticas. Ciertos agentes endógenos, como determinadas hormonas, algunos productos de actividad metabólica hepática y renal, podrían iniciar el cáncer; en este aspecto, datos más concretos se conocen en el cáncer vesical.
4. El tiempo como la dosis varía mucho y ambos suelen ser interdependientes, con frecuencia transcurre un período de latencia prolongado antes de la aparición clínica del cáncer; variable de 10 a 60 años.

Dada nuestra experiencia clínica actual consideramos que las lesiones pre-cancerosas, displasias, constituyen un capítulo importante en el conocimiento de la cancerogénesis.

CARCINOGENOS: SU IMPORTANCIA

A la cabeza están los carcinógenos químicos, se les conoce desde hace más de 70 años.

Los más conocidos son tres hidrocarburos policíclicos:

1. el metil-colantreno
2. el benzo-pireno, y
3. el dimetilbenzantreno

Hemos señalado que muchas ocupaciones predisponen a un mayor contacto de estas sustancias:

1. las relacionadas con los hollines, alquitranes y creosotas.
2. las vinculadas a los residuos de petróleo, gasolina, aceites y esquistos bituminosos.
3. las relacionadas con la anilina, como la 3. Naftilamina y el 4. Aminobifelino, y
4. ciertas sustancias mineras y metalúrgicas, como el níquel, berilio, cobalto, amianto y cromatos.

Además hay otro grupo de acción biológica desconocida, que nos contaminan la atmósfera, como los insecticidas; otros preservativos de alimentos, drogas y residuos industriales.

La forma como los agentes carcinógenos entran en contacto con los tejidos corporales varía:

1. unos por contacto directo,
 - a) los rayos ultravioletas sobre la piel;
 - b) el polvo radioactivo que se deposita sobre la mucosa bronquial de los obreros de las minas radioactivas;
2. sustancias ingeridas que se metabolizan y excretan; la mucosa vesical soporta la acción de los melabolitos de anilina, y otros
3. los depósitos corporales permanentes pueden producir cáncer, como sucede al ingerir estroncio radioactivo 90 que queda almacenado para siempre en la médula ósea.

MECANISMO DE ACCION

Para explicar la acción de estos carcinógenos externos se han enunciado muchas teorías, así: (5)

1. una, **atribuye la mutación somática a la interacción** de un compuesto químico externo con las moléculas de ácido Desoxiribomecleíco (ADN).
2. otra, considera un borramiento de los factores enzimáticos que controlan el crecimiento de los tejidos por la fijación química del hidrocarburo carcinógeno con estas enzimas y otras sustancias represoras. El factor así suprimido sería una molécula de ácido ribomecleico (ARN).
3. otra teoría establece, que **la alteración de las propiedades antigénicas** de la célula obedecería a la combinación de un compuesto químico con la proteína celular.
4. los virus se activarían por la supresión de factores represores o de control por la sustancia química extraña.

1. LA MUTACION SOMATICA

La mayoría de las teorías modernas del cáncer consideran una mutación somática.

Hay dos mutaciones: 1). una que es a partir de la célula germinal, que se hereda de una generación a otra. Y otra 2). que es la que se adquiere por factores externos durante (alteraciones cromosómicas) la vida del huésped.

A veces la mutación de la célula germinal desempeña capital papel en la producción de ciertos cánceres humanos, raros, como el Retinoblastoma del lactante y la poliposis múltiple familiar del colón.

La anomalía genética conduce definitivamente al cáncer a punto tal que puede predecirse.

La mutación que se adquiere por factores externos: radiaciones (que rompen los cromosomas) por carcinógenos químicos (combinación con el ADN) o por virus (al reemplazar la actividad material genético o reorientarlo).

2. LA INMUNOLOGIA

También se han emitido teorías con base inmunológica para explicar la presencia de un cáncer.

Es decir la influencia primaria del agente externo, antígeno extraño sobre el gen.

Se han hecho interesantes estudios de observación tomando como base el huevo humano al que se le considera como un aloinjerto.

En consecuencia las neoplasias trofoblásticas que se originan en los tejidos fetales son en potencia extraña para el huésped. Se ha emitido la teoría, de que la respuesta del corioncarcino gestacional metastásico, a la quimioterapia, se debe en parte al efecto añadido del rechazo inmunológico del tumor.

La teoría inmunológica de Tyler (5), establece una analogía entre la enfermedad del trasplante y el cáncer, y demuestra la complejidad de la interacción de factores múltiples.

Las respuestas inmunitarias son de dos clases:

1. celulares, y
2. humorales

Las celulares provienen en gran parte de los linfocitos; las respuestas humorales provienen de las inmuno-globulinas y son características de las defensas antibacterianas.

El mecanismo del rechazo del homoinjerto cobra importancia para explicar un factor básico que influye en la producción de las neoplasias cancerosas. El panorama es el siguiente:

"Constantemente los linfocitos entran y salen de los ganglios, los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo. Cuando un linfocito sensibilizado encuentra un determinado antígeno extraño, aquel comienza a dividirse y proliferar".

Así, según la teoría de la inmunidad adquirida por selección clonal, aparece un clono de linfocitos sensibilizados, con preferencia en un ganglio linfático, que se agranda.

Si un antígeno tumoral específico, inicia este proceso, los ganglios regionales primero se agrandan y tiene lugar el rechazo del injerto tumoral regional; después se establece el rechazo generalizado del injerto tumoral a medida que aparecen los clones en ganglios linfáticos más alejados.

Sin embargo, puede ocurrir que el persistente crecimiento del tumor primario desprende un exceso de antígeno tumoral que subyuga los clones sensibilizados; en tal caso, el tamaño de los ganglios linfáticos disminuye, la inmunidad decae y aparece tolerancia al injerto.

La aplicación de este concepto a los émbolos de células cancerosas permite comprender fácilmente que la inmunidad celular impediría que el injerto de células cancerosas "prenda" en un prin-

cipio, pero después este mecanismo falla y permite la producción de metástasis.

Existe la posibilidad de que el cáncer clínico sólo se desarrolle cuando el tumor supera las defensas inmunitarias del huésped. El dilatado período de latencia de la mayoría de los cánceres obedecería a la acción de anticuerpos producidos durante las etapas pre-clínicas.

Al presente no existe un método para medir la inmunidad tumoral en el hombre ni mucho menos de fortalecerla.

3. FACTORES ENZIMATICOS

1.— La embriología contribuye mucho a esclarecer los procesos fundamentales que gobiernan el crecimiento y la organización de los tejidos, la diferenciación y desdiferenciación celular y los cambios propios de la lesión: reparación y envejecimiento.

2.— Los investigadores están esclareciendo la bioquímica de los reguladores, represores y desencadenantes del crecimiento histórico.

a) parece que el crecimiento celular depende de un nucléotido que sin duda está controlado por un gen específico.

b) igualmente otros investigadores que realizan estudios sobre inhibición del crecimiento celular creen que sea un Metilglioal Aldocetónico, cuya acción sería detenida por un sistema enzimático de "Glioxalasa". Si la célula pierde la aptitud de fijar y controlar la Glioxalasa, sobrevendría el crecimiento celular desenfrenado.

3.— Con el nombre de "Chalonas" se ha descrito ciertos mensajeros químicos específicos que rigen el proceso normal de la división celular; las chalonas serían específicas para determinados tejidos, pero idénticas en varias especies diferentes. Es probable que representen mecanismos por los cuales se envían, se reciben y se ejecutan mensajes químicos.

Si las chalonas transmiten mensajes indispensables para el control de la multiplicación celular normal; la alteración de la estructura de estos mensajes por sustancias procedentes del exterior podría conducir al cáncer.

4.— Hay otros estudios de la dinámica de la población celular. Hay un concepto de la fracción de crecimiento de Mendelshom, según la cual tanto el tejido normal como una neoplasia consta de una fracción de células en crecimiento, proliferación activa y otra de células inactivas, en reposo: En el tejido normal sólo un minúsculo porcentaje de células prolifera en un momento dado. En las neoplasias se aprecia un porcentaje mayor de células en crecimiento, que lo que se ve en el tejido normal que lo alberga, por eso pronto el tumor se hace ostensible clínicamente.

En un cáncer hay pues:

1. células del estroma, que son células normales.
2. la fracción en proliferación cambia con frecuencia.
3. hay pérdida de células: un grupo de ellas, muere, necrosa y desaparece.
4. hay un grupo de células que permanecen vivas y sin dividirse nunca.

Es pues difícil hacer una apreciación sobre el crecimiento del cáncer humano.

Si un cáncer se compusiera exclusivamente de células en división activa, duplicaría siempre su número en 4 días y si no existieran pérdidas celulares el paciente moriría probablemente en menos de 4 meses con más de un billón de células a partir de una sola célula.

5.— Importante es también mencionar el concepto de inhibición por contacto del desarrollo celular, se basa en un proceso de control, comunicación intercelular que no existe en las células cancerosas.

Las membranas de las células cancerosas se adhieren mucho menos entre sí que las células normales, cuando la célula normal entra en contacto con otra célula normal, inhibe y modera su comportamiento, de modo que se forma un tejido organizado. Las células cancerosas no poseen esa inhibición por contacto y en consecuencia al faltar este freno ocurre la desordenada acumulación de tejido anormal, neoplásico.

EN RESUMEN

Podemos decir que en la CARCINOGENESIS intervienen estos factores:

1. Acción de un agente externo: químico, físico o biológico (viral).
2. Dosis suficiente de este agente.
3. Una predisposición del huésped.
4. Transcurso de un período más o menos largo.

Cómo actúan los carcinógenos:

Se consideran entre otras, estas teorías:

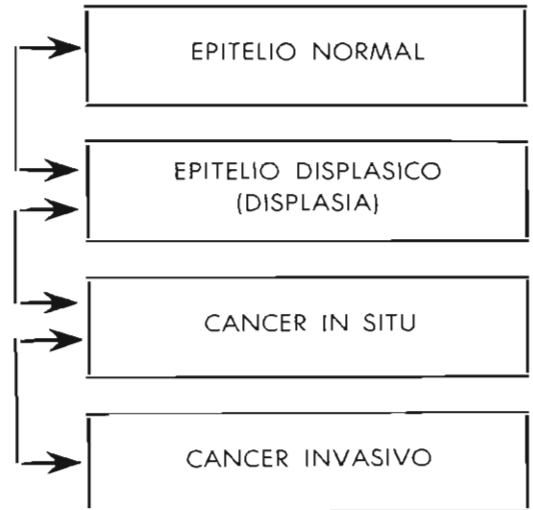
1. El agente externo actuaría sobre las moléculas de ARN produciendo una mutación somática.

2. Otra, considera un borramiento de los factores enzimáticos que controlan el crecimiento de los tejidos. La inhibición del crecimiento se haría por el METILGLOXAL ALDOCE-TONICO, cuya acción sería detenida por un sistema enzimático de "Glio-xalasa". Si la célula pierde la aptitud de fijar y controlar la "Glio-xalasa", sobrevendría el crecimiento celular desenfrenado.
3. Las "CHALONAS" constituyen un grupo de ciertos mensajeros químicos específicos que rigen el proceso normal de la multiplicación celular. Las Chalonas serían específicas para determinados tejidos, pero idénticas en varias especies diferentes. Serían mensajeros químicos. Transmiten mensajes indispensables para el control de la multiplicación celular normal; la alteración de la estructura de estos mensajeros por sustancias externas podrían conducir al CANCER.
4. La concepción inmunológica nos demuestra que las propiedades antigénicas estarían alteradas. Las respuestas inmunológicas son celulares y humorales. Ellas permiten o no el crecimiento tumoral y su extensión o no.
5. La respuesta inmunológica del sistema linforetículo endotelial, o re-

sistencia del huésped, puede ser apreciada por el grado de infiltración linfocitaria alrededor del tumor, por el grado de infiltración perivascular en los cortes del tumor y por el número de histiocitos en los sinusoides de los ganglios regionales.

6. La inmunoterapia está aún en fase experimental. Se tiene perspectivas promisoras, ya que aumentarán la resistencia del huésped. (Ejemplo: la BCG, etc.).

En la patogenia podemos asumir los pasos de algunos eventos que se han confirmado con los estudios de PATOLOGIA y que parecen tener una secuencia:



BIBLIOGRAFIA

- 1) ARMIJO ROJAS, ROLANDO: Tumores malignos de la piel. Epidemiología, pág. 433. Universidad de Chile. Santiago 1964.
- 2) BARRIGA N., OSCAR: Comunicación en Symposium sobre Detección de Cáncer ginecológico. Hospital Central N° 1 del Seguro Social del Perú. 1975.
- 3) EDITORIAL LANCET: Aryl Hidrocarbon Hidroxylase inductibility and lung cancer 1 - 910-11, 11-5-74.
- 4) HOLLINSHEAD AC. et.: Antibodies to herpes virus nonvirion antigens in squamous carcinoma science: 182. 713-5 - 16.5.73.
- 5) MOORE CONDUCT: Sinopsis de Cancerología Clínica pág. 12 - 23. Edit. El Ateneo. Buenos Aires. 1973.
- 6) VALDIVIA PONCE, EDUARDO y Col.: Contribución a la Epidemiología del cáncer de cuello uterino en el Perú.