



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

GENERALIDADES DE LAS COMPLICACIONES DEL
TRATAMIENTO DEL CANCER EN CAVIDAD ORAL

T E S I S

Que para obtener el Título de
CIRUJANO DENTISTA
P r e s e n t a

GUILLERMINA GALLARDO ORTIZ

México, D. F.

1984





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION

- I. GENERALIDADES SOBRE CANCER
- II. BIOLOGIA DEL CANCER
- III. MECANISMOS DE INVASIVIDAD TUMORAL
- IV. DIAGNOSTICO DEL CANCER
- V. TERAPIA DEL CANCER
- VI. COMPLICACIONES CON LA RADIOTERAPIA
- VII. COMPLICACIONES CON LA QUIMIOTERAPIA

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Actualmente el avance en muchas ciencias ha sido de gran importancia; siendo que cada día surgen descubrimientos sintetizadores de lo común, tal es el caso de la Ciencia Odontológica.

En cuanto a nuestra área, escogimos como tema el tratamiento del cáncer, y las complicaciones que conyevan; ya que hasta nuestros días aún no se sabe con certeza ni la etiología, ni la forma ideal de tratamiento para este padecimiento.

En esta tesis analizaremos las Generalidades de las Complicaciones del Tratamiento de Cáncer en Cavidad Oral, así como la importancia que tiene el Cirujano Dentista en este tema.

La frecuencia del CANCER sigue creciendo, habiendo hasta 1982, aproximadamente 835,000 nuevos casos de cáncer en los Estados Unidos.

La mayor frecuencia del cáncer y la longevidad más prolongada de los pacientes, significa que un mayor número de individuos cancerosos necesitarán tratamientos conjuntos de terapia especializada, incluyendo los dentales.

Hoy en día muchos pacientes con cáncer serán tratados como enfermos ambulatorios y, por tanto, su cuidado recaerá en un equipo multidisciplinario en el cual se incluye de forma importante, al Cirujano Dentista.

Como generalmente el tratamiento de las neoplasias provoca alteraciones bucales, el Odontólogo General debe conocer éstos y ser capaz de adoptar medidas preventivas-terapéuticas apropiadas, así como aparatos restaurativos a los pacientes cancerosos.

Desde el momento que el paciente acude al consultorio dental, el Cirujano Dentista adquiere responsabilidades muy importantes, de él depende que se obtenga un diagnóstico integral acertado. En algunos casos el Odontólogo puede ser el primero en diagnosticar enfermedades importantes, en esta tesis explicaremos las generalidades del proceso que se lleva a cabo en las células normales hasta llegar al CANCER.

Cuando el ritmo de crecimiento celular y de regeneración de las células no es normal sino está acelerado, cuando se rompe el equilibrio, la relación entre estas células con las de una parte o el todo del organismo, esto es, cuando las células se multiplican en una proporción mayor tanto en lugar como en su momento de reproducción, sin satisfacer una necesidad orgánica, se constituye una NEOPLASIA.

Una neoplasia (del gr: neo=nuevo y plassein=formas), es un trastorno de crecimiento y diferenciación celular, generalmente rápido y progresivo debido a múltiples causas entre ellas probablemente mutaciones, manifestando diversos grados de autonomía de los mecanismos normales de regulación

de la morfostásis, causando una anormalidad intrínseca hereditaria de las células afectadas.

WILLIS define a una neoplasia como "una masa anormal de tejido, de crecimiento que excede en tamaño y es incoordinado en relación con los tipos normales, es persistente en relación directa con los estímulos que provocan el cambio".

CRECIMIENTO DE TIPO PROLIFERATIVO.

El crecimiento neoplásico es un trastorno en los mecanismos de regulación de la proliferación celular que da alteraciones en los mecanismos intrínsecos de la mitosis y en general a las funciones celulares.

Las anomalías cromosómicas en las neoplasias, en muchos casos el complemento cromosómico es completamente normal conservándose así durante muchas generaciones de células mantenidas en cultivo "in vitro". Es posible que las células neoplásicas posean un grado menor de estabilidad durante la evolución de un tumor y pueden aparecer variaciones en los cariotipos normales (aneuploidías, hipoploidías o hiperploidías).

La iniciación y promoción del crecimiento neoplásico se lleva a cabo en 3 fases:

- a. INICIACION. Referido a la manera como se instala el tumor.

- b. PROGRESION. Es el desarrollo del tumor por cambios sucesivos, irreversibles y cualitativamente distintos, que afectan a uno o más caracteres de las células neoplásicas.

- c. REGRESION. Es cuando desaparece total o parcialmente el crecimiento celular nuevo anexo a estructuras corporales normales (una vez terminado el estímulo que lo ha desarrollado).

Celularmente, se puede llevar a cabo la formación neoplásica de la siguiente forma:

C E L U L A.

I. HIPERPLASIA.

La Hiperplasia es el incremento en el número de células, pudiendo ser: fisiológicos urgente (en el caso de la glándula mamaria durante el embarazo y lactancia) ó compensadora (como en el caso de la regeneración y proliferación reparativa en el proceso de cicatrización).

II. HIPERPLASIA PATOLOGICA.

Es cuando excede en las necesidades y grado de duración en la regeneración y mantenimiento celular normal en estructura, tamaño y función.

III. METAPLASIA.

Es un proceso reversible en el que un tipo de células diferenciadas se sustituyen por otras. vgr: en la metaplasia escamosa del epitelio columnar ciliado en el tracto respiratorio, en el cual existe redirección de diferenciación celular en la célula madre.

IV. DISPLASIA.

Es la pérdida en la regularidad y ordenamiento celular.

V. ANAPLASIA.

Es la desorganización, poca diferenciación, pleomorfismo, mayor el radio nucleocitoplásmico.

COMPONENTES BASICOS DEL TUMOR:

1. Células neoplásicas proliferantes que componen el parénquima del tumor.
2. Estroma de sostén constituido por tejido conectivo y vasos sanguíneos, componente principal del tumor, brinda el sostén estructural para el parénquima, lleva el riego sanguíneo nutritivo y participa en la etapa temprana del desarrollo tumoral el cual es estimulado para producir fibrosis masiva y compacta.

ETIOLOGIA DE LAS NEOPLASIAS

Las neoplasias se han reportado fundamentalmente en todos los vertebrados y algunos invertebrados, plantas superiores e insectos, se puede considerar propio que se presenten en organismos multicelulares.

La presencia de lesiones neoplásicas en los huesos de los dinosaurios y otros fósiles, así como los tumores óseos de las momias, muestran que las neoplasias son parte del proceso evolutivo.

Existen varias teorías sobre la aparición de tumores y sólo mencionaremos dos, pues consideramos que estas son las más importantes:

1. TEORIA DE MUTACION SOMATICA

- a) La influencia de constitución genética en la susceptibilidad al cáncer.
- b) La correlación entre la mutagenidad y la carcinogenicidad.
- c) La frecuencia de aberraciones cromosomales en las células cancerosas.

II. TEORIA DE LA INFLUENCIA GENETICA

- a) Por alteraciones cromosomales
- b) Por enfermedades Mendelianas Recesivas
- c) Por Síndromes de Tumores Dominantes

Se considera que existen factores etiológicos que favorecen la aparición de un tumor. (Fig. no. 1)

Encontramos que existen agentes cancerígenos importantes se lectivos para algunos órganos. (Fig. no. 2)

Existen factores determinantes en la Etiopatogenia de un tu mor que se relacionan con las fases de crecimiento neoplásico. (Fig. no. 3)

FACTORES ETIOLOGICOS DE UN TUMOR.

1. FISICOS: a) exposición a la luz solar
b) radiaciones ultravioletas
- a) Sintéticos No son sustancias carcinogénicas sino pre carcinogénicas, para ejercer su acción re quieren ser transformadas en el organismo por medio de N-hidroxilación que los hace compuestos electrofílicos.
Vgr: etionina, dimetil nitrosamina.
- b) Naturales Vgr: alcaloides de pirrolizidina, cicasi-
na.
- I. EXTRINSECOS. 2. QUIMICOS: Son sustancias carcinogénicas en su forma química original, que no requieren transformación metabólica.
Vgr: mostaza de uracilio, propanesultona.
- c) Alquilantes
- d) Metales. En su forma iónica son reactivos electrofísicos potentes.
Vgr: cobre, cobalto, plomo.
3. BIOLÓGICOS: Los virus oncogénicos poseen de 5 a 50 genes, pero no todos participan en la inducción de tumores.
1. Mutación somática.
2. Diferenciación aberrante.
3. Activación de virus.
4. Selección celular.
- II. INTRINSECOS.

ETIOLOGIA DE LAS NEOPLASIAS.

AGENTES CANCERIGENOS IMPORTANTES.

ORGANO AFECTADO.

Hollín, arsénico, parafina, aceite de esquisto, antraceno, aceites lubricantes, brea, alquitrán de hulla, petróleos brutos (algunos) luz ultravioleta.

Piel

Aminas aromáticas
(Schistosoma haematobium).

Vejiga

Nuez del betel y tabaco.

Boca

Benzol.

Médula Osea

Carbonilo de níquel.

Senos nasales y
pulmón.

Uranio, cromatos, asbestos, emanaciones de alquitrán de hulla, humo del cigarro.

Pulmón

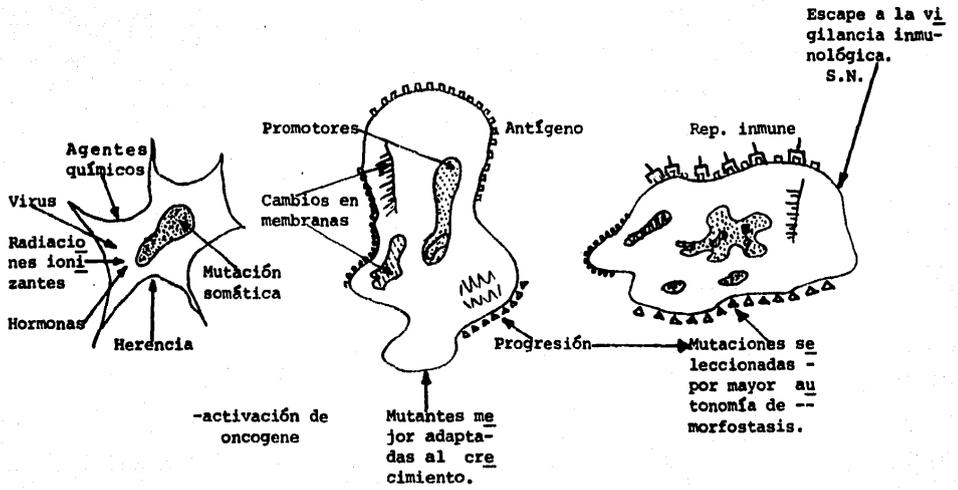
Irrradiación ionizante

Piel, Pulmón, Médula
Ósea y Hueso.

Fig. no. 2

ETIOLOGIA Y PATOGENIA DE UN TUMOR.

10



I. INICIACION.

II. DESARROLLO SUBCLINICO.

III. DESARROLLO CLINICO.

Fig. no. 3

CLASIFICACION DE LAS NEOPLASIAS

I. SEGUN SU ORIGEN

1. ORIGEN EPITELIAL

- Según el cuadro microscópico.
- Según producen cuadro morfológico. vgr: Adenomas.
- Según producen cuadro hísticos especiales. vgr: Papilomas.
- Según formación de masas quísticas. vgr: Cistomas.
- Según producen cuadros papilares quísticos. vgr: Cistadenomas papilares.

2. ORIGEN EPITELIAL BENIGNO

- Papiloma
- Queratocantoma
- Nevo celular

PREMALIGNOS

- Leucoplasia
- Leucoedema
- Carcinoma "in situ"
- Eritoplasia

3. ORIGEN EPITELIAL MALIGNO

- Ca. basocelular
- Ca. epidermoide
- Ca. de labio
- Ca. de lengua
- Ca. de piso de boca
- Ca. de mucosa vestibular
- Ca. gingival
- Ca. del paladar
- Ca. del seno maxilar
- Ca. verrugoso
- Linfoepitelioma o Ca. de células de transi
ción.
- Melanoma Maligno o Melanocarcinoma

4. ORIGEN CONECTIVO BENIGNO

- Fibroma
- Osteofibroma osificante central
- Granuloma periférico de células gigantes o Gran Reparativo de células gigantes; T. Pe
riférico de céls. gigantes; Epulis de céls
gigantes.

- Granuloma Central de Células Gigantes o Tumor Oseo de células gigantes.
- Quiste Oseo Aneurismático
- Lipoma
- Hemangioma (Nevo vascular)
- Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (Enf. de Rendu-Osler-Webwe)
- Angiofibroma Nasofaríngeo (Fibroma Nasofaríngeo Juvenil)
- Angiomatosis Encefalotrigémina (Enf. de Sturge-Weber)
- Xantoma Verrucoide (Histiocitosis "Y")
- Linfagioma
- Mixoma
- Condrioblastoma Benigno
- Fibroma Condromixoide
- Osteoma
- Osteoma Osteoide
- Osteoblastoma Benigno (Osteoma Osteoide Gigante)
- Torus Palatino

- Torus Mandibular

- Exostosis

5. LESIONES FIBROSAS LOCALMENTE MALIGNAS

- Fascitis Nodular (Fibromatosis Pseudosarcomatosa)

- Miositis Proliferativa

- Fibromatosis (Histiocitoma Fibroso)

- Fibroxantoma Atípico

- Fibroma Oseo Desmoplásmico

6. ORIGEN CONECTIVO MALIGNO

- Fibrosarcoma

- Liposarcoma

- Hemangioendotelioma

- Hemangiopericitoma

- Sarcoma de Ewing
(Mieloma Endotelial; Sarcoma de Células Redondas)

- Condrosarcoma

- Osteosarcoma

- Linfoma de Folículos Gigantes

- Linfomasarcoma
- Linfoma Africano de los Maxilares
(Tumor de Burkitt)
- Mieloma Múltiple (Mieloma de Plasmocitos)
- Mieloma Solitario de Plasmocitos
- Sarcoma Hemorrágico Idiopático Múltiple de
Kaposi
- Linfoma
- Sarcoma Reticulocelular Oseo Primario
- Leucemia

7. ORIGEN MUSCULAR BENIGNO

- Leiomioma
- Rabdomioma
- Mioblastoma de Células Granulares
- Epulis Congénito del Recién Nacido

8. ORIGEN MUSCULAR MALIGNO

- Leiomiosarcoma
- Rabdomiosarcoma
- Sarcoma Alveolar de partes blandas (Mioblastoma
Maligno de Células Granulares).

9. ORIGEN NERVIOSO BENIGNO

- Neuroma Traumático
- Síndrome Neuropoliendocrino (vgr: Síndrome de Sipple)
- Neurofibroma
- Neurolema
- Tumor Neuroectodérmico

10. ORIGEN NERVIOSO MALIGNO

- Schwannoma Maligno
- Neuroblastoma Olfatorio

II. SEGUN EL TIPO DE CELULAS QUE LOS CONSTITUYEN

- a. SENCILLOS De un tipo de células. vgr: Carcinoma
- b. COMPUESTOS De dos tipos de células. vgr:
6 MIXTOS Fibroadenoma de la mama
(constituido de tejido fibroso y glandular).

III. CLASIFICACION PRONOSTICA

Se refiere al comportamiento clínico de las neoplasias considerándoseles en dos grupos:

- a. **BENIGNAS** Aquellas que evolucionan espontáneamente, no poniendo en peligro la vida del huésped, y generalmente producen manifestaciones clínicas serias.

- b. **MALIGNAS** Evolucionan sin interferencias generalmente resulta en la muerte del huésped precedida por graves manifestaciones clínicas, constituidas por tejidos en los cuales existen marcadas alteraciones que hacen diferente a la neoformación, tanto en donde está situada o del cual toma su origen.

CARACTERISTICAS DE LAS NEOPLASIAS BENIGNAS

- Su analogía con el tejido que le dió origen
- No presentan deformaciones celulares
- Dependen de mecanismos anaeróbicos glucolíticos de respiración
- Crecen lentamente, por lo regular hay aumento progresivo de volúmen
- Las imágenes mitóticas suelen ser muy escasas
- Crecimiento de manera expansiva, empujando y comprimiendo a los tejidos vecinos pero sin infiltrarlos
- Muestran poca mitosis de aspecto normal
- Progresión lenta, experimenta regresión (imágenes mitóticas)
- Poseen cápsula
- No se ulceran
- No se necrosan
- No sufren hemorragias internas
- No presentan metástasis

CARACTERISTICAS DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

- No son limitadas, es decir, que las células invaden

tejidos y estructuras vecinas y aún emigran a sitios distantes

- Presentan deficiencias con las células del tejido que les dió origen, produciendo atfpias,
- Aumento de acumulación de cromatina en el núcleo produciendo hiperchromasia
- Favorece la diseminación en menor cohesión
- Origina descamación de las células marginales (principio para el examen de: Papanicolau)
- No presentan cápsula
- Se ulceran
- Se necrosan
- Sufren hemorragias internas
- Presentan metástasis

C A N C E R

Es una neoformación celular anárquica, que persiste y crece, no semejante a ninguno de los procesos inflamatorios conocidos, con tendencia a la invasión, a la diseminación que carece de un fin defensivo ostensible y cuya causa primordial se ignora. Por su crecimiento y por las alteraciones locales y generales que determina, puede acabar con la vida del enfermo.

En la actualidad se tiende a aceptar la denominación de "cáncer in situ" para un conjunto de alteraciones con todas las características del proceso local de cancerización, pero sin que exista invasión.

Existe la posibilidad de que todas las células presenten características cancerosas. Deben considerarse sin excepción los hematíes, que carecen de núcleo, las neuronas adultas y las células de la microglia.

El cáncer invasor, tanto regional como a distancia, varía con su naturaleza histológica, su velocidad de reproducción, su grado de anaplasia y otras circunstancias.

El crecimiento por contigüidad se realiza a través de los espacios intercelulares. Las aponeurosis, el cartilago y el hueso, pueden sin embargo, oponer una barrera temporal a dicho crecimiento, aunque el proceso canceroso llega eventualmente a destruir (necroenzimas) toda estructura orgánica cualquiera que ella sea.

CARACTERISTICAS DE LOS CANCERES CON PROLIFERACIONES CELULARES

- Exageradas
- Autónomas
- Inútiles o nocivas
- y De etiología desconocida

Son autónomas en cuanto a su crecimiento, no dejan de existir relaciones entre las neoplasias y el organismo que, aunque limitadas, son indudables.

Si el crecimiento se efectúa normalmente, se tiene la vida orgánica normal. Si se realiza en forma patológica, esto es, si se convierte en cáncer puede determinar la muerte.

CAPÍTULO II BIOLOGIA DEL CANCER

La justificación de estudios biológicos y bioquímicos sobre Cáncer se concibe bajo el precepto de que en un organismo una neoplasia crece de una única célula alterada, sólo una célula de un tumor preexistente inyectado a un animal huésped puede producir un tumor, se ha demostrado que muchos tumores pueden ser clonales, cada célula de un tumor espontáneo puede acarrear el mismo marcador bioquímico. Este mecanismo es determinado por la actividad en cada célula, pero no en otras de los diferentes cromosomas X en mujeres, también todos los patrones cromosomales en un tumor son clonales.

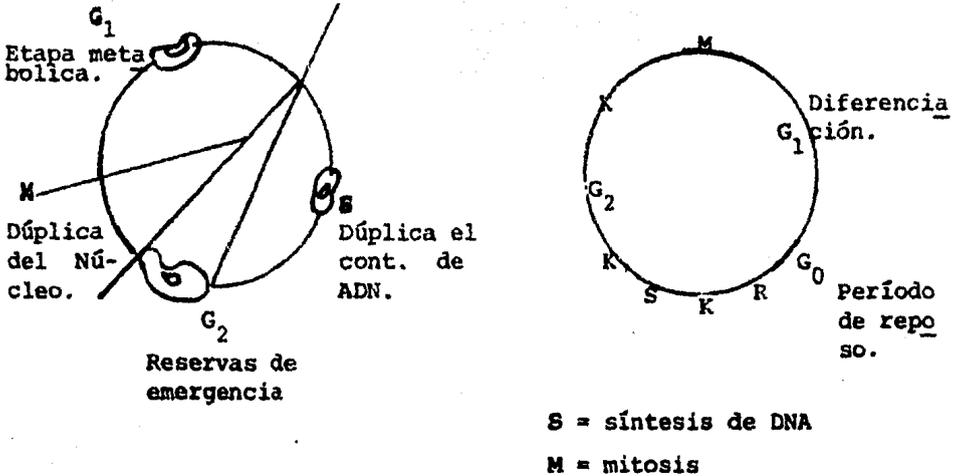
Las células de crecimiento maligno crecen y se dividen en estados progresivos de pre-neoplasia a malignidad; se les puede agregar mutantes de otras enfermedades y de procesos metabólicos.

CICLO CELULAR.

El ciclo celular tiene un período de duplicación de estructuras celulares o interfase y otro de reposo o estructuras entre las 2 células hijas o mitosis. (Fig. no.4)

ETAPAS DE LA DIVISION CELULAR

Fig. no. 4



Los virus oncogénicos del DNA pueden infectar células y entrar en un solo ciclo de replicación que termina con numeros variables, pero que siempre elevados, de partículas virales nuevas, que se eliminan al exterior con la muerte y desintegración de la célula.

Los eventos macromoleculares que tienen lugar durante la infección producida por virus oncogénicos de DNA son:

- A. Adherencia de la o las partículas virales a la cara externa de la membrana celular.
- B. Fagocitosis de la partícula, que ingresa al citoplasma.

ma en el interior de un fagosoma y de ahí hasta el interior del núcleo.

- C. Digestión de las proteínas del capsómero, que deja al DNA viral (en esta etapa el virus se "eclipsa" y no es posible recuperar partículas virales).
- CH. Apertura de la estructura sobre circular del DNA viral e integración con el DNA celular.
- D. Síntesis precoz de RNAm, transcrito por el RNA polimerasa celular a partir del DNA viral, que presenta un poco más de la tercera parte de información contenida en esta macromolécula y que codifica la secuencia de varias proteínas.
- E. Traducción del RNAm "precoz", incluye algunas enzimas necesarias para la síntesis del DNA.
- F. Replica de DNA viral y también del DNA celular.
- G. Transcripción del RNAm "tardío" a partir del DNA viral.
- H. Ensamble de partículas virales con DNA viral y las proteínas de la cápside, ruptura de la célula y liberación de partículas listas para iniciar un nuevo ciclo.

La duración del proceso es de aproximadamente de 40 a 70 hrs.

WARBURG (1925) planteó que las células tumorales dependen más que la célula normal de mecanismos anaerobicos glucolíticos.

Existen dos modificaciones metabólicas íntimamente relacionadas entre sí:

- A. Capacidad para producir cantidades elevadas de ácido láctico por glucólisis, generalmente de 5 a 10 veces mayor que los producidos por tejidos homólogos normales.
- B. La ausencia, atenuación marcada del efecto de Pasteur que consiste en inhibición de la glucólisis y disminución de la producción de ácido láctico en presencia de oxígeno.

La transformación celular puede ocurrir espontáneamente en cultivos de células, o bien inducirse por medio de sustancias químicas así como radiaciones ionizantes, o de virus.

Las únicas diferencias detectables entre los diversos tipos de transformaciones mencionadas son antigénicas y se refieren a sustancias producidas por células siguiendo las instrucciones del genoma viral. (agentes teratógenos).

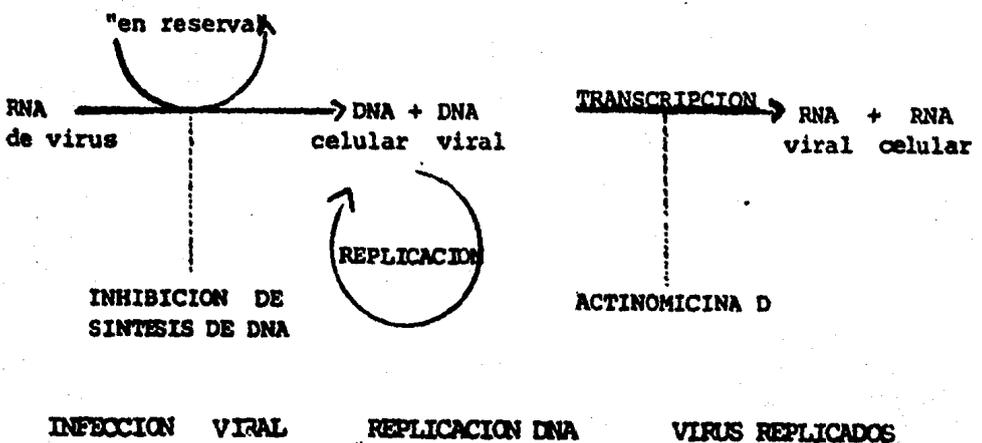
TRANSFORMACION CELULAR POR VIRUS.

Una de las diferencias más importantes entre los virus onco_génicos de DNA y los RNA es que los primeros son capaces de establecer dos tipos de relaciones distintas con células de mamíferos, mientras que los de RNA parecen dar origen a una sola forma de interacción virus-célula.

El mecanismo molecular de la participación de la transcrip_tasa "en reserva" en la incorporación del RNA viral en el genoma de las células eucarioticas (señalando los sitios donde actúan los inhibidores que bloquean este mecanismo), es el siguiente:

TRANSCRIPTASA INVERTIDA

Fig. no. 5



CAPÍTULO III MECANISMOS DE INVASIVIDAD TUMORAL

La mayoría de neoplasias, divididas en tres categorías mayores: A) Tumores benignos que son no invasivos y no metastásicos, B) Tumores invasivos que son no metastásicos, vgr: Ca. en situ, Ca. de células basales y C) Los Tumores Metastásicos, los cuales tienen mecanismos de invasividad conocida como METASTASIS: depósito secundario de un tumor primario, alejado de él y sin continuidad anatómica entre las masas neoplásicas, llevándose a cabo por medio de:

1. INVASION

En el que el tumor alcanza y penetra los vasos linfáticos o sanguíneos, las cavidades serosas o conductos preformados y revestidos por epitelio, como la pelvícula urinaria o el árbol bronquial.

2. EMBOLIA O TRANSPORTE

Cuando las células neoplásicas son acarreadas por linfa, sangre, líquido seroso o secreción epitelial, hasta detenerse al final de su viaje en un órgano distante o en una superficie serosa.

3. MULTIPLICACION CELULAR Y DESARROLLO DE NODULOS REGIONALES.

Invasión de los tejidos vecinos y deriva de ellos, el estroma necesario para su subsistencia.

WALKER ha demostrado que las células neoplásicas diseminadas en varias partes del organismo a partir de un tumor primario pueden permanecer vivas pero inactivas durante periodos variables, en estado "durmiente", y después de diversos tipos de estímulos iniciar su multiplicación y formar un módulo metastásico.

EVOLUCION DE LA METASTASIS.

Deben liberarse células o fragmentos tumorales que tengan la facultad de supervivencia autónoma, debiendo presentarse vías de diseminación, siendo obligado el sitio de implantación a que haya un medio adecuado para que se establezca y crezca la siembra.

La liberación de células o fragmentos tumorales viables, se debe a la progresión extraña de benignidad a malignidad, rapidez de crecimiento, poder de invasión, capacidad de dar metástasis y reactividad a estímulos extrínsecos.

Se conoce como FACTORES EXTRINSECOS DE MALIGNIDAD a los siguientes:

1. SITIO

Influye en el pronóstico de los tumores, puede depender en gran parte la precocidad de manifestaciones clínicas o la facilidad con que puede establecer el diagnóstico.

2. EXTENSION DE METASTASIS

Es el pronóstico más importante de todos.

LOS FACTORES INTRINSECOS DE MALIGNIDAD son los siguientes:

1. LA HERENCIA

Desde las observaciones clásicas de BOVERI existen anomalías cromosomales presentes en las células cancerosas que pueden tener relación causal en las neoplasias. vgr: las enfermedades mendelianas recesivas que se acompañan con una alta susceptibilidad del Cáncer, incluyéndose radiaciones primarias asociadas a alteraciones genéticas altamente riesgosas a la aparición del Cáncer. Mientras que la susceptibilidad de algunas neoplasias asociadas a herencia mendeliana dominante, se relacionan directamente con

tumores embrionarios malignos.

FACTORES ENDOCRINOS

Los estrógenos y las gonodotrofinas son las únicas hormonas capaces de actuar como agentes carcinogénicos experimentales y producen tumores hipofisiarios y ováricos, tumor de células de Leydig, Adenoma y Carcinoma del riñón, etc.

VIAS DE DISEMINACION METASTASICA

a. LINFATICA

Consiste en la penetración de las células tumorales a un vaso linfático por el que viajan hasta el ganglio linfático, tanto por un transporte como por replicación de la luz del vaso linfático por las células cancerosas, llegando hasta los ganglios regionales de donde a su vez es posible se diseminen hacia otras áreas. Cuando la invasión del ganglio linfático es masiva, desaparece la estructura ganglionar.

El ganglio puede abrirse o construir una masa ganglionar por confluencia de varios de ellos.

Siguiendo la vía linfática, bien a través del canal torácico. Las células cancerosas pueden pasar de un vaso linfático a un sanguíneo.

b. HEMATOGENA

Para que se produzca una siembra metastásica hematogena se necesita que el émbolo tumoral, esté formado por un número mínimo de sitios de metástasis hematogena, hígado, pulmones y los huesos.

c. LINFOHEMATOGENA

Es la combinación de las dos vías anteriores. Lo más frecuente es que las células tumorales alcancen alguno de los canales linfáticos que drenan en venas, como el conducto torácico o la gran vena linfática y de ahí pasan a la circulación sanguínea.

d. TRANSCOLOMICA

Esta formada de metástasis, ocurre en cavidades serosas y consiste en el paso de las células neoplásicas a través del revestimiento de la cavidad hasta un sitio alejado del tumor primario donde proliferan o forman un nódulo.

Por los conducto preformados y revestidos por epitelio, sitios de observación: árbol respiratorio, el tubo digestivo y el aparato urogenital.

Las metástasis más frecuentes de los cánceres son las

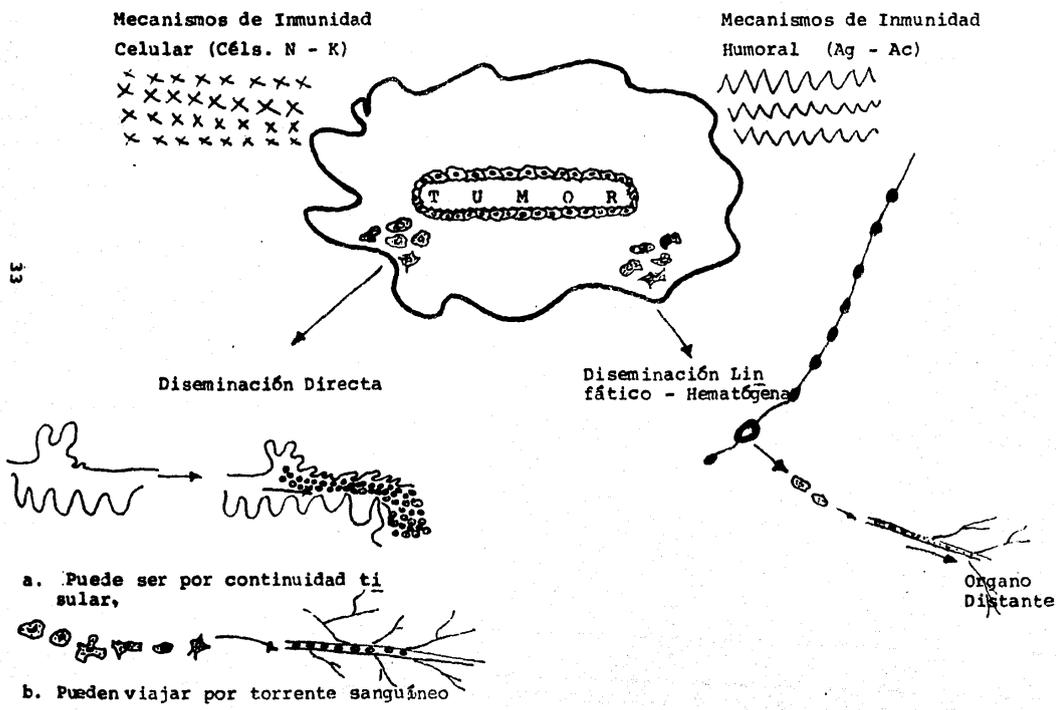
que se realizan por vía linfática o por la sanguínea.

La propagación de la corriente sanguínea, siempre por mecanismos embólicos, ocurre cuando una o más células cancerosas penetran a capilares venosos y vénulas y llegan al pulmón y al hígado, a través de la circulación porta y, en general a cualquier territorio orgánico con vasos terminales (cerebro, hueso, etc.)

PATRONES DE METASTASIS.

Existe una tendencia en los tumores hispatológicamente definidos a clasificar la metástasis, especificando el crecimiento en órganos distantes. Los patrones selectivos de metástasis se han demostrado en sistemas experimentales animales, utilizando la hipótesis de Payet, que sugiere que el crecimiento secundario tumoral depende de factores tanto del huésped como de las propiedades celulares del tumor, especialmente en la superficie de membrana, en antígenos tumorales específicos y la naturaleza inmunitaria que varía de tumor a tumor, viéndose que la metástasis es un proceso selectivo.

PATOGENESIS DE LA METASTASIS



33

Diag. no. 1

La oportunidad del diagnóstico clínico, es un factor importante en el pronóstico, todos aquellos que contribuyen a favorecer el reconocimiento del tumor en sus etapas mas importantes.

- Nivel de educación médico del enfermo.
- Preparación
- Astucia del médico que consulta
- Existencia de servicios auxiliares para el diagnóstico.
- Edad, sexo y estado civil.

El diagnóstico del Cáncer se hace por:

Anamnesis detallada y valoración correcta.

(recopilación del máximo de datos y hacer aprecio semiológico).

Exploración física completa, incluyendo examen visual, palpación de cavidad oral y tacto digital de cavidades naturales accesibles.

Es de gran interés mencionar la clasificación de la valoración de las etapas de Cáncer en Cavidad Oral.

DEFINICION DE CATEGORIAS DEL TUMOR

- T1S. Carcinoma en situ.
- T1. Tumor de 2 cm. o menos como diámetro máximo.
- T2. Tumor mayor de 2 cm. pero no mayor de 4 cm. en su diámetro máximo.
- T3. Tumor mayor de 4 cm. en su diámetro máximo.
- T4. Tumor masivo mayor de 4 cm. de diámetro, con invasión profunda afectando antro, músculos pterigoideos, base de la lengua o piel del cuello.

La clasificación de los ganglios linfáticos es aplicable a todos los tumores malignos de cabeza y cuello. Al valorar clínicamente el volumen de la masa ganglionar debe medirse y tenerse en cuenta la intervención de los tejidos blandos. Está admitido que la mayor parte de masas de más de 3 cm. de diámetro no son ganglios solamente, sino ganglios confluentes o tumores en los tejidos blandos del cuello.

Hay 3 etapas en los ganglios clínicamente positivos: N1, N2 y N3.

- NO. Sin ganglio clínicamente positivo.
- N1. Un solo ganglio homolateral, de menos de 3 cm. de diámetro.
- N2. Un ganglio clínicamente positivo homolateral de 3 a 3 cm. de diámetro, o varios ganglios homolaterales clínicamente positivos, ninguno de ellos mide más de 6 cm. de diámetro.
 - N2a. Ganglio homolateral positivo clínicamente único, de 3 a 6 cm. de diámetro.
 - N2b. Ganglios homolaterales múltiples, clínicamente positivos, ninguno de los cuales tiene más de 6 cm. de diámetro.
- N3. Ganglio (s) homolateral (es) masivos, ganglios bilaterales, o ganglios contralaterales.
 - N3a. Ganglio único o múltiple homolateral clínicamente positivo; uno de más de 6 cm. de diámetro.
 - N3b. Ganglio clínicamente positivos bilaterales (en estas circunstancias hay que establecer por separado la etapa para cada lado del cuello, o sea, N3b- derecha N2a, izquierda N1).
 - N3c. Ganglio (s) clínicamente positivo (s) contralateral (es) solamente.

Los ganglios en la línea media se consideran como homolaterales.

AGRUPAMIENTO DE LAS ETAPAS

ETAPA	I.	T1, NO, MO
ETAPA	II.	T2, NO, MO
ETAPA	III.	T3, NO, MO
		T1 ó T2 ó T3, N1, MO.
ETAPA	IV.	T4, NO, MO
		Cualquier T, N2, MO.
		Cualquier T, cualquier N, M1.

TNM (T-tumor, N-ganglios o nodos linfáticos regionales, M-metástasis. Denoix de Francia 1942).

PROCEDIMIENTOS DEL LABORATORIO

- Estudio histopatológico por medio de la biopsia.
- Tipos de BIOPSIAS PREOPERATORIA:
 - a. Directa
 - b. Excisional
 - c. Por aspiración
 - d. Por sacabocados ("punch")

PROCEDIMIENTOS DE GABINETE

- Estudios radiológicos

Los factores que determinan el diagnóstico, pueden considerarse en dos grupos:

1. Intrínsecos
2. Extrínsecos

Factores INTRINSECOS de malignidad (propios del tumor).

- a) Estructura y diferenciación se correlaciona generalmente con la capacidad proliferativa de las células lo que permite cierta apreciación de la potencialidad de crecimiento del tumor.
- b) Crecimiento constituido por tres características: (Iniciación, Progresión y Regresión).
- c) Metástasis. Aparición de uno o más focos secundarios a otro lugar.

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer en cualquier localización el problema que se presenta al clínico es el relativo a la curabilidad. La respuesta será afirmativa cuando el cáncer no haya invadido por extensión directa alguna estructura vital, ni se haya diseminado por vía linfática más allá del primer foco ganglionar, ni por vía sanguínea a órganos distantes.

En caso que llene estos requisitos es curable.

En oncología esto significa que tiene un determinado por ciento de probabilidades de ser curado, pero no un 100%.

Es necesario mantener al paciente bajo observación clínica periódica, haciendo exámenes físicos completos e intencionados, radiografías de control, etc.

Es comprensible que si un caso es "curable", el esfuerzo terapéutico puede y debe ser "agresivo", de índole radical, en tanto que la paliación debe ser fundamentalmente conservadora y prudente.

Y esto es verdad para cualquiera de las ramas con las que

actualmente se cuenta para tratar el Cáncer, a saber:

- Cirugía
- Radiación
- Quimioterapia
- Termoterapia
- Radiación - Inmunosupresión
- Hipertermia

TIPOS DE TRATAMIENTO

CIRUGIA

La historia de las enfermedades es tan vieja como el hombre mismo y el tratamiento con cirugía también.

Cabe admitir que las enfermedades quirúrgicas, o la respuesta quirúrgica a las enfermedades, tiene antigüedad similar. Las formas básicas de enfermedad: tumores, infecciones, traumatismo y anomalías congénitas, han existido y persisten sin cambio.

La Cirugía como tratamiento antiguo debe hacerse como téc
nica atraumática y dentro de límites anatómicos preestableci
dos.

La cirugía de los tumores es diferente según se trate de neo
plásica benigna ó de cáncer. En los tumores bastara la sim
ple extirpación que deberá ser completa y en una sola pieza,
no requiriendo márgenes tridimensionales, en contados casos
y cuando las condiciones topográficas así lo exijan, podrá
extirparse en forma fragmentaria, pero no completa. Si exis
te cápsula deberá quitarse ésta en su totalidad, a fin de e
vitar recidivas.

La pieza operatoria deberá ser examinada microscópicamente
por el cirujano para verificar lo adecuado de la extirpación
y microscópicamente por el anatomopatólogo para que precise
la naturaleza "benigna" o "maligna" de la neoplasia y su ca
tegoría.

En los tumores malignos la terapéutica quirúrgica puede ser
de varios tipos, dependiendo del problema clínico respectivo.

- a. De índole curativa, que tiene por objeto la extirpa
ción total del tejido neoplásico.
- b. La extirpación parcial, que se usa fundamentalmente
con fines paleativos.

- c. La que tiene por objeto corregir obstrucciones, preferentemente en las vías respiratorias (traqueostomía, gastreostomía), y de tránsito, como las derivaciones de anastomosis urinarias y digestivas.
- d. La cirugía supresiva endócrina con efectos antitumorales, que está representada por la castración, la extirpación de las suprarrenales, la hipofisectomía.
- e. La que se dirige no contra el tumor sino contra sus manifestaciones dolorosas, fundamentalmente seccionando vías nerviosas (risotomías etc.,) o las fibras de asociación dentro del cerebro mismo (lobotomías, topectomías).

En los tumores malignos no sistemáticos se lleva a cabo la cirugía extirpadora.

Los cánceres, en su fase temprana se comportan como una enfermedad local o regional y es entonces cuando la extirpación es susceptible de producir la curación. Esta cirugía ha recibido el nombre de radical, debe hacer en forma amplia, es decir, con margen suficiente, en aquellos casos de cáncer que no presenten metástasis o en los que las muestras sean solo en el primer foco linfático ganglionar vgr: la axila en el cáncer mamario, la región anterolateral del cuello en cáncer de la tiroides, de la parótida o de la lengua, la ingle en cánceres cutáneos o mucosos de los órganos

genitales externos.

Para plantear adecuadamente el tratamiento quirúrgico en un canceroso deberá valorarse:

- El tipo de neoplásia maligna
- Su extensión topográfica, esto es, si se trata solo del tumor primario o ya existen metástasis.
- El estado general del enfermo
- La magnitud del riesgo quirúrgico

Hay que insistir en que la limitación de un tumor canceroso que de ser tan solo aparente, ya que la propagación neoplásica se realiza tanto por los intersticios de los tejidos como por la vía linfática, sanguínea, etc.

En los cánceres de naturaleza epitelial en los cuales la propagación lipoganglionar es frecuente, se deberá extirpar por lo menos el área linfática portadora del primer foco correspondiente.

Si hay metástasis clínica y si las condiciones anatómicas del tumor primario le permite la extirpación deberá hacerse en un solo bloqueo que contenga el tumor primario, con amplio margen, las vías linfáticas y todos los ganglios del área

linfático portadora.

En ocasiones cuando no puede hacerse en un solo tiempo operativo la extirpación en bloqueo con las metástasis ganglionares o estas aparezcan posteriormente al acto quirúrgico, podrá realizarse dicha extirpación ganglionar local, pero es evidente que las linfogangliotomías como operaciones únicas no deben efectuarse sino hasta que el tumor primario haya sido controlado por la cirugía o por radiaciones. Debe recordarse el hecho de que puede haber metástasis no palpables y que en otra parte, el que se pálpen ganglios duros no indica necesariamente la presencia en ellos de metástasis cancerosas.

Esto obliga al examen cuidadoso de la pieza operatoria por el anatomopatólogo.

Asimismo puede haber metástasis distante no reconocibles por medio clínico, radiológico o de laboratorio y es posible que aparezcan después, pero en estos casos la indicación operatoria se basa en los datos obtenidos por el clínico y estos depósitos cancerosos latentes no invalidan la indicación operatoria.

La pieza operatoria deberá ser siempre estudiada tanto macroscopicamente como microscópicamente.

1. Comprobar el margen adecuado macroscopicamente
2. Comprobar la extensión operatoria y las relaciones recíprocas entre las diferentes partes de la pieza operatoria.
3. Confirmar el diagnóstico histopatológico de la biopsia.
4. Comprobar al microscopio la existencia de margenes adecuados tanto laterales como en profundidad.
5. Verificar la invasión o diseminación de los ganglios en su caso de existir metástasis, anotar su topografía, número, amplitud de invasión (parcial o masiva) y presencia de células cancerosas en vaso linfático o sanguíneo.

CARACTERISTICAS DE LA CIRUGIA ONCOLOGICA

1. Extirpación con margen tridimensional
2. Extirpación en bloque tanto del tumor primario como sus metástasis locoregionales del primer foco
3. Ser disecante por sección y no por disección roma, así como ser atraumático sobre todo en lo

que se refiere al manejo del tumor maligno ó del órgano no portador de éste

4. Hacer la resección, especialmente en el caso de metástasis ganglionares, hasta los límites anatómicos correspondientes.
5. Ser primordialmente mutilante, dejando la reconstrucción en un segundo plano tanto en importancia como en tiempo.

RADIOTERAPIA

La radioterapia es uno de los métodos ortodoxos consagrados por la experiencia de los que se dispone en la actualidad para el tratamiento curativo o paliativo del cáncer, y su mayor o menor eficacia será resultado de la correcta selección y valoración de cada caso en particular.

Desde hace casi 80 años se ha estado llevando a cabo radioterapia en el cáncer y durante dicho tiempo este método se ha perfeccionado tanto desde el punto de vista del aspecto clínico como del conocimiento de los datos físicos, así como en la parte material y mecánica del equipo en uso.

El efecto terapéutico de las radiaciones en el cáncer se debe a la transformación de la energía física a química, pro

duciéndose modificaciones celulares que pueden llegar, pasando por disminución de la vitalidad, hasta la muerte de las células. Esto ocurre principalmente por acción sobre los núcleos, en los cuales impide la iniciación o el progreso de la reproducción. Estos efectos se producen en las células normales como en las cancerosas; pero en estas últimas son mucho mayores, además de los efectos locales, existen otros regionales y a distancia y aún generales, motivados por la aparición del procedimiento.

La cirugía clínica del cáncer por medio de la radioterapia ocurre mediante la esterilización del tumor.

En la práctica clínica las dosis empleadas no son ni deben ser dosis letales absolutas, pues para que se efectúe la reparación de los tejidos normales que constituyen el lecho del tumor y la conservación de los tejidos sanos que lo rodean, es preciso un ajuste equilibrado entre la región tumoral y la reparación histiástica circundante, del cual depende el éxito final del tratamiento.

La diferencia en la sensibilidad a la radiación entre las células neoplásicas y las normales se debe, por lo menos en parte a que el ciclo biológico de las primeras es más acelerado que el de las segundas.

El procedimiento de esta dosis ya sea en acción curativa o paliativa, atiende por el hecho de que en la mayoría de los casos se puede obtener benéficos resultados si la aplicación es juiciosa.

Cuando el tratamiento tiene finalidad paliativa, debe ser administrado a dosis que detenga el crecimiento y aún reduzcan el tamaño de la masa tumoral y disminuyan molestias (acción antidolorosa, hemostática, etc), pero sin tratar de llegar a la más alta dosis que se emplea cuando el tratamiento tiene finalidad curativa.

Es importante señalar que en un aumento de la dosis por arriba del nivel conocido como óptimo, lejos de mejorar los resultados, crea complicaciones que pueden ser importantes y reducen las oportunidades de curación del paciente.

La radiación, aún como margen, debe hacerse protegiendo al máximo los tejidos vecinos, tanto limitando razonablemente dicho margen como usando factores de penetración adecuados a la profundidad de la lesión y tratando de evitar al máximo la radiación innecesaria de tejidos no neoplásicos, siendo ello fundamental en el ojo, en las gonadas, en las articulaciones, en cartílago, en huesos, etc.

Según la experiencia adquirida de los cánceres se puede clasificar en RADIOSENSIBLES ó RADIORESISTENTES

1. Tumores muy radiosensibles (Carcinoma embrionario del testículo y tumores derivados de los tejidos hematopoyéticos, Mieloma y Leucemia)
2. Tumores moderadamente radiosensibles (Carcinoma de células basales, Carcinoma de tejido indiferenciado de todos los tejidos).
3. Tumores radioresistentes (Fibrosarcoma, Sarcoma Osteógeno, Melanocarcinoma y la mayor parte de los carcinomas glandulares).

PROCEDIMIENTOS DE RADIOTERAPIA (utilizados en el tratamiento del cáncer).

- a. Curieterapia (radiumterapia)
- b. Telecurieterapia (bomba de radium)
- c. Telecobaltoterapia (bomba de cobalto) en el que se emplea el radio isótopo Co. 60 a distancia.
- d. Roentgenterapia que puede ser:
 1. Superficial (de contacto)
 2. Media (de 50 a 150 Kv)
 3. Profunda (de 150 a 400 Kv)
 4. Supervoltaje (arriba de 400 Kv)

Hay un número considerable de factores anatomoclínicos que tiene influencia en la respuesta del cáncer a la radiación. Localmente son de gran importancia la vascularización de los tejidos y las infecciones y necrosis que frecuentemente com plican el cáncer, de las cuales hablaremos ampliamente más a delante.

La infección de la necrosis también tiene un efecto adverso sobre la respuesta del tumor a la radiación. Es evidente que los mejores resultados se obtendrán en los casos en que haya vascularización íntegra y en los que no exista necrosis ó in fección.

El estado general del paciente es también de importancia, ya que anemia, hipoproteinemia y toxemia, presentes en casos avan zados de cáncer, son elementos favorables, tanto en lo rela tivo a la respuesta al tratamiento, como por el mal pronósti co que comportan.

Tanto desde el punto de vista clínico como histopatológico, la naturaleza de los tumores tiene gran importancia en cuanto a la radioterapia se refiere.

En lo que hace a la cirugía del dolor, su realización corres ponde al neurocirujano, quien trabaja en colaboración con el

oncólogo, antes de efectuarla deberá valorarse el tiempo probable de supervivencia del enfermo, su estado general, emocional y de ambiente (familiar, etc.), así como la posibilidad de que el dolor sea controlado por procedimientos no operativos o, por lo menos, no cruentos (bloqueos nerviosos, inyecciones tronculares, etc.).

Antes de iniciar la cirugía oncológica debe precisarse la posibilidad de obtener la curación o la palpación por medio radiológico u otro.

IRRADIACION DE TUMORES Y TEJIDOS CANCEROSOS

Los rayos roentgen y el rádium deben considerarse como los medios auxiliares más efectivos de la canceroterapia.

Todos los procesos químico-radiológicos son introducidos por las reacciones primarias, que se producen inmediatamente después de la absorción de las radiaciones y conducen a productos primarios extremadamente activos y de vida corta. A las reacciones primarias sensiblemente endotérmicas se agregan las reacciones secundarias.

Las reacciones en energía pueden obrar a través del agua ó sea indirectamente.

La acción radiactiva directa ataca a las macromoléculas de las protefnas.

El choque de un cuántum de energía con un electrón puede conducir a un desdoblamiento molecular que ocasiona una nueva ordenación atómica en la célula.

La acción de las radiaciones ionizantes sobre el núcleo celular es ampliamente acelerado desde el punto de vista químico.

QUIMIOTERAPIA

Los agentes químicos constituyen uno de los medios utilizados desde muy remota antigüedad en el tratamiento del cáncer. Históricamente representa uno de los primeros esfuerzos en el arte del curar.

Con los adelantos recientes en los conocimientos químicos, en el advenimiento de la cancerología experimental en sus diversas ramas, la quimioterapia, esto es, el tratamiento del cáncer por sustancias químicas, ha vuelto a adquirir un papel de alto interés tanto académico como clínico, constituyendo así una importante adición al arsenal terapéutico del cáncer.

El ideal de la quimioterapia es el de encontrar una o más drogas que, actuando a través del organismo, tengan un grado de selectividad que les permita lesionar a la célula cancerosa, con un daño mínimo a lo normal.

El descubrimiento de agentes químicos de acción sistémica con determinado grado de selectividad celular o histica, ha suministrado al médico un medio terapéutico que, bien seleccio

nado y cuidadosamente manejado constituye el tratamiento de importantes neoplasias.

En la actualidad aún no se cuenta con un agente químico capaz de lograr la curación experimental (animales) ni clónica (humanos) de las neoplasias.

Se tiene ya un grupo de medicamentos capaces de modificar el curso clínico de ciertos padecimientos malignos y esto, en ocasiones a un grado tal, que hace posible hablar de control clínico aún cuando éste sólo sea temporal.

Las células cancerosas son blancos variables de las drogas. Las interacciones entre las drogas anticancerosas, la farmacocinética y la cinética celular son bases en la Quimioterapia.

Los conceptos farmacológicos más importantes dentro del tratamiento del cáncer y sus implicaciones se basan en que la mayoría de las drogas anticancerosas disponibles matan a las células neoplásicas y a las células normales también afectando la síntesis de DNA y su función. Esas drogas normalmente no matan células que están en estado de reposo. La terapia y la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos se relacionan con el tiempo de exposición activa principal y la concentración efectiva de su blanco, ya que las dosis se dan en

mg/Kg. y se basan en la relación de concentración máxima de la droga sobre los fluidos corporales. La correlación directa con respecto a la toxicidad se basa en las dosis de mg/m².

Los principios toxicológicos estudiados por HABERT se basan en la relación de exposición de la droga con el daño de superficie corporal en los órganos de excreción y de detoxificación (riñón a hígado).

Existen limitantes para la acción de citotóxicos (antimetabolitos) la razón más importante de falla en el tratamiento es la resistencia a las drogas, y es debido a que las líneas celulares desarrollan alteraciones bajo presión ó exposición de la droga, de allí la selección para la utilización de la radioterapia que sensibiliza a las células malignas hacia la quimioterapia y hacia el tejido normal que rodea al tumor.

Los agentes quimioterapéuticos difieren en su modelo de transporte hacia las células.

En ocasiones se desarrolla sensibilidad a alguna droga y actúan mecanismos diferentes que desarrollan sensibilidad colateral y entonces se utilizan dosis combinadas de diferentes fármacos. (Combinación de Quimioterapia).

La quimioterapia no debe considerarse únicamente como el tratamiento de los cancerosos recausados por el cirujano y el radioterapeuta o como el tratamiento de las metástasis voluminosas y numerosas. Ofrece su plena utilidad cuando se integra a protocolos en los que se combina, por una parte, con la cirugía y la radioterapia y, por otra parte, con la inmunoterapia.

Deberemos conocer y poseer recursos, cada vez con mayor frecuencia, frente a aquellos tumores cuya evolución muestran que su problema es ya de entrada el del tratamiento de sus metástasis, como, por vgr: tumores de mama en fase de rápida evolución y osteosarcomas.

Esquemáticamente, una célula fabrica el RNA según los modelos del DNA de su genoma. Este RNA manda las síntesis de proteínas específicas. En un cierto estadio, el DNA se duplica según su propio modelo. Por último, la mitosis se produce tras la síntesis de un sistema especializado, el huso acromático.

Mitosis
ADN = ADN ARNm Proteínas

Fig. no. 6

Fig. no. 6 ; en cada una de estas etapas metabólicas, los citostáticos pueden actuar bloqueando o falseando la síntesis proteica del DNA mensajero, haciendo fabricar un RNA mensajero anómalo, bloqueando la síntesis de éste, y bloqueando la síntesis del DNA, atacando el DNA cromosómico o impidiendo el proceso mecánico de la mitosis.

Clasificaremos las sustancias utilizadas según este esquema, evidentemente muy simplista, aceptando también algunas simplificaciones algo groseras, por otra parte muy fragmentarios acerca del mecanismo de acción de las drogas.

COMPUESTOS UTILIZADOS EN QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA.

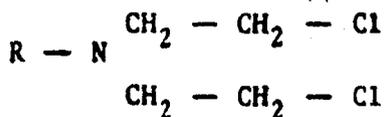
1. AGENTES QUE ACTUAN SOBRE EL DNA CROMOSOMICO

AGENTES ALQUILANTES

Los agentes alquilantes utilizados en la terapéutica forman varios grupos.

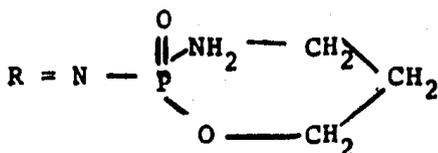
a. MOSTAZA NITROGENADA

Posee un radical N bis (cloroetilamina) reactivo.



R es un grupo viable que permite obtener, mediante síntesis, alquilantes que poseen distintas propiedades farmacológicas. De este modo se han podido obtener los siguientes productos: Mecloretamina (Caryolysine): $R = CH_3$. Este compuesto es totalmente lábil en solución acuosa, lo que implica la necesidad de inyectarlo inmediatamente una vez preparada la solución.

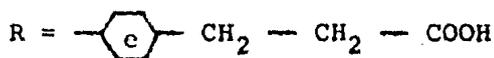
Ciclofosfamida (Endoxan):



La acción alquilante de la CPM sólo aparece tras hidrólisis del enlace $-P - N$ (Se pensaba que la riqueza habitual de las células cancerosas podrían provocar la activación selectiva de las propiedades alquilantes de este compuesto). De hecho, no parece que exista una especificidad tumoral importante. La activación del compuesto se lleva a cabo principalmente a nivel del hígado.

Paradiclorotilaminofenilana (Melfalan), donde R = fenilana. Este producto es uno de los mejores tratamientos del mieloma.

Acido parabiscloroetil-N fenilbutfrico (Clorambucil; Cloraminofene):

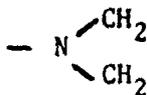


Constituye el mejor tratamiento de la leucemia linfática crónica.

Se han sintetizado otras mostazas nitrogenadas, pero son mucho menos utilizadas.

b. ALQUILANTES CON RADICAL ETILENIMICO.

Estos compuestos poseen radical alquilo en forma:



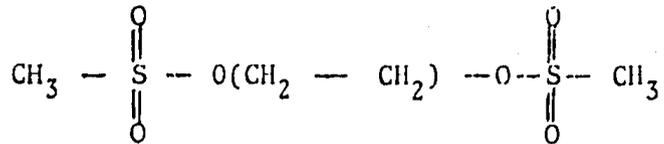
En la práctica se distinguen principalmente dos drogas activas:

La trietilenmelanina (TEM). Es principalmente activa en los linfomas malignos (enfermedad de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos).

Trietilentiofosforamida (Thio-TEPA) ha sido utilizada sobre todo en los tumores ginecológicos.

c. ESTERES SULFONICOS.

El más utilizado es el busulfán.



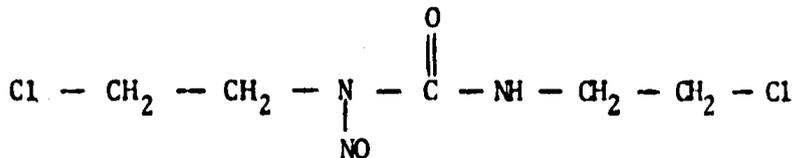
Es un medicamento de elección en la leucemia mieloide crónica y en la policitemia vera, donde su eficacia es notable.

d. ALQUILNITROSUREAS

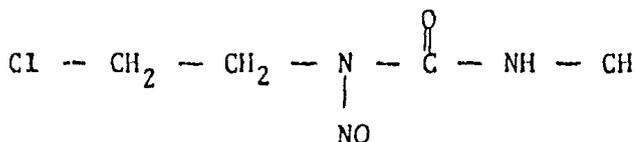
El grupo que las define es el $\begin{array}{c} - \text{N} - \\ | \\ \text{NO} \end{array}$;

Se utilizan principalmente dos compuestos de este tipo:

1,3-bis(cloroacetil) nitrosourea (BCNU).



Cloroetilciclohexilnitrosourea (CCNU).



Además de su acción alquilante, estos compuestos parecen inhibir la síntesis de bases púricas.

Su gran liposubilidad les confiere un interés de primer orden en el tratamiento de los tumores del sistema nervioso.

- e. Se ha señalado la acción alquilante del dimetil triazenoimidazolcarboxamida (DTIC), análogo es estructural de uno de los metabolitos intermedios de la síntesis de purinas.
- f. La procarbazina (Natulan) posee igualmente una acción sobre el DNA cromosómico, siendo una droga esencial en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.

MODO DE ACCION DE LOS AGENTES ALQUILANTES.

El blanco principal de los alquilantes son los ácidos nucleí

cos. Los alquilantes se fijan fundamentalmente a nivel de la guanina en posición 7.

A nivel del DNA, un alquilante bifuncional puede dar lugar a puentes entre dos nucleótidos relativamente próximos, en el mismo anillo o entre los dos anillos de DNA (puentes inter e intracatenarios).

Cuando tiene lugar las alquilaciones intervienen sistemas muy precisos de reparación, desempeñando un gran papel el número de lesiones y el tiempo transcurrido antes de la mitosis.

Los alquilantes son más eficaces en M y en G, aunque siguen siendo activos en S y G₂ a dosis medias. A estas dosis puede decirse que la droga es ciclodependiente, pero no fase-dependiente.

La mecloretamina lesionaría igualmente a las células no proliferantes (en G₀), siendo, pues, no ciclodependiente.

2. AGENTES QUE BLOQUEAN LA SINTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS: ANALOGOS ESTRUCTURALES.

La estructura de estos compuestos de síntesis asemeja a la de los metabolitos naturales de la célula.

lula. El resultado puede ser la inhibición de una reacción necesaria para la síntesis de los ácidos nucleicos que se encuentran en ese momento modificados por el sustrato fraudulento.

Citaremos los:

- Análogos del ácido fólico
- Análogos de las bases púricas y pirimidínicas, de sus precursores y de los nucleótidos correspondientes.

ANALOGOS DEL ACIDO FOLICO.

El ácido fólico es el precursor del ácido folínico, coenzima de diversos sistemas transportadores de radicales. Esta coenzima interviene también en la síntesis de novo de las bases púricas.

Dos átomos de carbono contenidos en los anillos de las bases púricas son obtenidos de los radicales monocarbonados transportados por el ácido folínico.

Los antagonistas del ácido fólico inhiben estas reacciones. Entre ellos el más utilizado y eficaz es la ametopterina o methotrexate (MTX).

Es evidente que, puesto que el methotrexate actúa impidiendo la síntesis de ácido fólico, su toxicidad cesa si el organismo recibe ácido exógeno. El methotrexate es, pues, el único producto anticanceroso del que poseemos antídoto.

En razón de la inhibición preponderante de la síntesis del DNA, el MTX actúa fundamentalmente en fase S. Sin embargo, la acción de la droga parece ser autolimitante: cuando está en contacto con una población celular disminuye el flujo de entrada de las células en S y, en consecuencia, su propia eficacia.

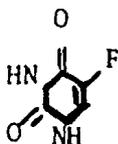
La resistencia al methotrexate es relativa, pudiendo a veces ser vencida con la administración de dosis muy altas, cuya toxicidad es limitada mediante la administración ulterior de ácido folínico.

La permeabilidad de la membrana al MTX, parece poder aumentarse por la administración previa de vincristina, realizando una verdadera potenciación farmacológica de los efectos del MTX.

ANALOGOS DE LAS BASES PIRIMIDINICAS Y DE LOS NUCLEOTIDOS PIRIMIDINICOS.

Las pirimidinas halogenadas.

— El.5-fluoruracilo (5-FU):



Es el compuesto halogenado más utilizado en quimioterapia antineoplásica. Ejerce su acción citotática por medio de dos mecanismos:

1. Su incorporación al DNA mensajero, que entraña modificaciones de la traducción, tras su transformación en ribonucleótido.
2. Inhibe la trimidilatosintetasa. De esta inhibición resulta una carencia de ácido timidílico y, de ello, una inhibición de la síntesis del DNA.

Nucleósidos pirimidínicos halogenados.

— Citosina arabinósido (ARA-C):

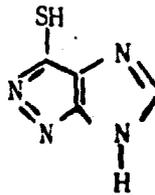
El azúcar es un resto arabinósido en lugar de la ribosa, llamada en la citidina.

Este compuesto se incorpora a dosis débiles al DNA, lo que explica su acción mutagénica.

A las dosis altas utilizadas en terapéutica, el ARA-C inhibe la DNA replicasa, lo que se traduce por la ausencia de sínthesis del DNA. Este compuesto es estictamente S-dependiente. Es ligeramente autolimitante.

Otros nucleósidos halogenados, como la IUdR y la BUdR, son utilizados principalmente en quimioterapia antivírica.

ANALOGOS DE LAS BASES PURICAS.



6 - Mercaptopurina

- La 6-mercaptopurina (6-MP) inhibe la síntesis de las purinas por lo menos a dos niveles: por inhibición de la purinosíntesis de novo en su inicio y por inhibición de la conversión

del ácido inosínico en ácido adenílico.

No parece que el 6-MP se incorpore al seno de los ácidos nucleicos.

Azatioprina. Este compuesto es degradado en la célula a 6-MP. Su eficacia antitumoral es comparable a la de 6-MP, pero su acción notablemente supresora hace utilizar la droga principalmente cuando está indicada una inmunosupresión terapéutica (por otra parte, este efecto es nefasto en los enfermos afectados de cáncer).

ANALOGOS DE LOS PRECURSORES DE LAS BASES PURICAS.

Citaremos solamente el análogo de la aminoimidazolcarboxamida (DTIC). Su acción es perfectamente comprendida: este compuesto parece inhibir la síntesis de novo de los nucleótidos púricos, aunque ejercería igualmente una acción alquilante. Se ha demostrado eficaz en los melanomas malignos.

3. AGENTES QUE BLOQUEAN LA SINTESIS DE RNA: ANTI-BIOTICOS.

Actinomicina D. Es un antibiotico obtenido a partir de un streptomyces.

Su estructura intacta es necesaria para su acción.

vidad. El antibiótico forma enlaces de hi
drógeno, lábiles, con la DNA.

La actinomicina D inhibe la transcripción del DNA en RNA. Es
ta última acción se observa para dosis débiles del producto,
cuando la inhibición de la síntesis del DNA es despreciable.

In vivo, a las dosis terapéuticas, la acción citotóxica del
producto deriva la inhibición de la síntesis del DNA. El RNA
ribosómico parece ser el más afectado.

El antibiótico es activo sobre las células en G_1 , S y G_2 .

Daunorrubidomicina (DRB) y Adriamicina (ADR).

La daunorrubidomicina se extrae de un streptomyc
es. La adriamicina es un derivado próximo que
solo difiere por una función hidroxilo.

Estos compuestos, al igual que la actinomicina D, se fijan
casi electivamente a nivel del DNA y parecen intercalarse en
tre dos bases adyacentes sobre el mismo anillo del DNA.

Estos compuesto parecen formar enlaces suplementarios entre
los anillos complementarios del DNA.

La citotoxicidad de los mismos se debe a una inhibición de
la replicación del DNA y de la transcripción DNA dependiente
e RNA. Inhiben igualmente la mitosis por un mecanismo desco
nocido .

Por todo ello, estas drogas actúan en todas las fases del ciclo de división celular (drogas ciclodependientes). Hay que destacar la toxicidad miocárdica de estos productos, que se expresa como insuficiencias cardíacas agudas que pueden ser irreversibles.

Esta toxicidad se correlaciona con la dosis total administrada.

OTROS ANTIBIOTICOS ANTITUMORALES.

Mitomicina C. — Su acción es compleja y todavía mal dilucidada. Citaremos: una posible acción alquilante, una inhibición de la replicación del DNA y una despolimerización del DNA.

Las bleomicinas.

— Su estructura no se conoce completamente. Se trata de un grupo de antibióticos que difieren por ciertos radicales.

— Provocan rupturas de los filamentos del DNA, que son rápidamente reparadas por sistemas enzimáticos específicos de las células hematopoyéticas, por lo cual la bleomicina no es tóxica para ellas. Se elimina por la piel y los pulmones. Es activo sobre los epitelio-

mas espinocelular y tiene una toxicidad electiva sobre la piel (engrosamiento de los pliegues) y sobre el pulmón (riesgos de fibrosis irreversible).

ALTERACIONES EN EL TRATAMIENTO POR RADIOTERAPIA EN CANCER

Con la radioterapia se busca la eliminación de tumores por la aplicación de determinadas dosis de radiación que en óptimas condiciones deberán ser bien toleradas por los tejidos vecinos. En la práctica, sin embargo, se han observado algunos grados de lesiones tisulares de forma generada por los aparatos de alto voltaje, de cobalto sesenta megavoltaje o los implantes de agujas de materiales radiactivos.

Y no solamente los problemas son de índole orgánica y fisiológicas sino también psicológicos. Salvo que con anterioridad se señalen al paciente estos efectos indeseados a la radiación.

Se dice que las dosis terapéuticas de radiación deben ser tan altas como lo permitan los tejidos normales pero si a esto aunamos que para ciertos tumores, (como es el caso de los carcinomas, que se caracterizan por su gran extensión) los volúmenes a irradiar son de gran dimensión y en los cuales se incluye un gran margen de tejido normal, no es difícil

pensar en la serie de complicaciones que lleva consigo.

La mayoría de alteraciones que se presentan en la radioterapia del cáncer oral, están causadas por lesiones principalmente; en las siguientes regiones de la boca:

- Hueso alveolar
- Glándulas Salivales
- Mucosa bucal
- Músculos de la boca

Influyendo de la forma directa o indirecta, éstas lesiones bucales llevan consigo ciertamente manifestaciones clínicas subsecuentes y que incluyen:

- Ageusia
- Candidiasis
- Caries Dental rápida
- Estomatitis Nutricional
- Infecciones
- Mucositis
- Necrosis
- Osteorradionecrosis
- Trismus
- Xerostomía

RESPUESTA DE LA MUCOSA BUCAL

El epitelio escamoso que reviste la cavidad oral es moderadamente radiosensible.

Sin embargo el epitelio de la cavidad oral no responde de la misma manera en todas sus localizaciones. COUTRAD, observó que primero suele darse descamación del epitelio del paladar blando, mejillas, cara medial de la mandíbula, superficie la ríngea de la epiglotis y base de la lengua.

La célula de origen es uno de los factores que determinan la radiosensibilidad, al igual que el lecho en el que crecen las células tumorales.

Más recientemente, BUSCHKE y AETH han demostrado que con un traccionamiento meticoloso y prolongado la descamación del epitelio mucoso normal no tiene lugar, inclusive a dosis que erradican el cáncer; lo que es más dando dosis cancericidas de reacciones con las técnicas convencionales la mucosa cura rápidamente.

En la irradiación de las grandes lesiones de la lengua, se necesita un mes o más de reparación. El epitelio neoformado es delgado y frágil y ocasionalmente puede aparecer pálido y

telangiectásico.

Las alteraciones postirradiatorias en la submucosa dan un as
pecto inflamatorio.

En los primeros estadios se dá ingurgitación capilar, edema e inflamación leucocitaria; puede aparecer grandes fibroblastos multinucleados, ésta fase aguda persiste durante varias semanas, meses, después aparece una fibrosis progresiva, que dependiendo de la dosis y del método de administración, puede presentar entre una induración apenas apreciable y una fi
brosis de aspecto pétreo. Cuando más delgado y frágil sea el epitelio las alteraciones subepiteliales mostrarán un aspec
to más pápido. También hay fibrosis perivascular y periglandular y con el tiempo estos tejidos fibróticos se contraén para producie retracción del volúmen irradiado.

Los síntomas producidos por la respuesta histológica inmediata y tardía van a variar dependiendo de las dosis, localización y volúmen y tomando en cuenta también las diferencias en
tre los enfermos. Las reacciones agudas en la región anterior de la cavidad oral parecen ser más toleradas que las de la orofaringe.

La necrosis tardía es más frecuente en el suelo de la boca que en la mucosa bucal o en la lengua.

Con frecuencia la mucosa y los tejidos submucosos del suelo de la boca y de la lengua pueden necrosarse después de la dósis curativas, siendo la incidencia mayor cuanto mayor es el volúmen tratado y más alta la dósis. El intervalo entre la irradiación y la necrosis varía desde unos pocos meses y varios años y definitivamente en los alcohólicos y fumadores crónicos y después de la irradiación continuada debido a dentaduras mal ajustadas. Esta necrosis se desarrolla principalmente a causa de la lesión radiolucida el epitelio y de los vasos sanguíneos subyacente. Hay una disminución de la capacidad del epitelio engrosado para recubrir la lesión postirradiativa. Falta la respuesta normal de reparación y sustitución celular.

En el tejido submucoso el fallo queda sustituido por una fibrosis reparativa y restricción del lecho vascular y finalmente como secuelas queda la atrofia y telanglietasias de la mucosa.

AGEUSIA

Las radiaciones afectan el sentido del gusto, por la lesión directa de los botones sensoriales y por modificación de la saliva.

Debido a la irradiación de los bulbos gustativos, el pacien

te experimenta pérdida parcial o completa del gusto durante el tratamiento.

Según BONAMI y PERAZZI la percepción de los sabores ácido y amargo se alteran más que la de los dulces y salados.

La pérdida del gusto, rápida y manifiesta, depende del volumen de los tejidos tratados y de las dosis administradas.

El síntoma puede conducir a efectos fisiológicos y nutricionales graves. A niveles cancericidas de la radiación, la arquitectura de los bulbos gustativos queda casi totalmente borrada y la mayor parte de los pacientes sufren pérdida total o parcial de la agudeza gustativa durante el tratamiento.

La agudeza gustativa aparece en el transcurso de la segunda semana y va en aumento hasta el final del tratamiento, y reaparece por completo en terminos de 60 a 120 días.

CANDIDIASIS

Las infecciones de la boca por *Candida albicans* se observan comúnmente en pacientes irradiados y están relacionadas con las alteraciones en la saliva. Los signos clínicos de la lesión son parecidos a los de la mucositis por irradiación.

CARIES DENTALES

La saliva realiza varias funciones que van a prevenir la caries dental, diluye los alimentos y los ácidos producidos por la fermentación y limpia continuamente las partículas alimentarias y los organismos de la cavidad oral.

La producción reducida de saliva y los cambios en su composición química parecen ser los factores causantes de este tipo de caries. La saliva de estos paciente es muy viscosa y con un pH bajo.

Las caries son más frecuentes después de la irradiación, las áreas cervicales suelen ser las más afectadas.

La carcinogénesis se acelera de tal forma que pueden aparecer lesiones francas en el término de tres meses de radioterapia.

DISPLASIA POR RADIACION

Se considera que la necrosis por radiación es esencialmente una necrosis del hueso acompañada por la reacción inflamatoria aguda que sigue inevitablemente a una dosis suficientemente elevada de rayos. La necrosis es en gran parte infarcto isquémico debido a la lesión por radiación (trombosis de

los vasos sanguíneos). Se ha propuesto el término de displasia puesto que no es necesario un factor infeccioso. Las alteraciones que ocurren en el hueso dependen de:

1. La edad del paciente
2. La dosis de la radiación
3. La presencia o ausencia de una infección

Las personas jóvenes presentan un retraso del crecimiento y el tejido desvitalizado en todas las edades muy susceptibles a la infección secundaria, de manera que puede desarrollarse y ser complicada por una fractura patológica.

Según STAFNE y BOWING el efecto de la radiación externa sobre los maxilares se manifiesta por una detección del desarrollo de ambos maxilares y de los dientes.

Alrededor de los dientes irradiados excesivamente hay una retracción de la mucosa, la irrigación sanguínea es disminuida y se desarrolla una gingivitis que se extiende por el hueso desvitalizado subyacente.

Los efectos crónicos de la radiación sobre el tejido óseo puede ser sintomáticos durante sus estadios iniciales y sólamente pueden ser detectados mediante el examen radiológico.

sistemático, pero algunas veces la displasia puede provocar intenso dolor óseo.

ESTOMATITIS NUTRICIONAL

Cuando la falta de nutrimentos es duradera y muy intensa, puede originarse una estomatitis por deficiencias nutricionales.

Por la pérdida intensa del apetito al igual que la pérdida del gusto, es una reacción sostenida y temprana al adolorimiento, a la xerostomía, la ageusia, la disfagia, las náuseas y al vómito causado por la radiación, por todo esto, el ingerir alimentos se vuelve un acto doloroso y por lo tanto desagradable, el paciente frecuentemente selecciona alimentos que no intensifiquen sus molestias bucales.

OSTEORRADIONECROSIS

La prevención y el manejo de la osteorradionecrosis es un problema sumamente complejo que atañe no solamente al radioterapeuta, al cirujano, sino también al Cirujano Dentista. Debido a que es necesario hacer extracciones dentales a enfermos

que presentan tumor maligno bucal-óseo y que requieren irradiación, para evitar una infección que puede ser desencadenada en una osteorradionecrosis, al igual que un traumatismo antes y después de la radiación potente a huesos con alveolos y a los dientes, la cual predispone a la ulceración, infección y necrosis del hueso.

El dolor asociado, la mal nutrición y la halitosis hacen del cuidado de estos enfermos uno de los problemas, más difíciles de toda la radioterapia.

La osteorradionecrosis es una de las complicaciones más graves de la irradiación de cabeza y cuello. El padecimiento puede ser progresivo, llevar a fractura o dolor intolerable siendo a veces necesario hacer una resección de la mandíbula. La frecuencia de osteorradionecrosis es variable y depende de la fuente de información, intensidad del tratamiento y tiempo de vigilancia a largo plazo. El peligro de aparición de esta complicación tiene cierta relación con la dosis de radiación suministrada.

TRISMUS

La formación del tejido cicatrizal de los músculos de la masticación puede ser una seria complicación para el paciente

que ha tenido fibrosis como un resultado del daño por radiación a estos músculos. El paciente debe practicar ejercicios para eliminar la excesiva formación de fibrosis de estos músculos.

XEROSTOMIA

La exposición de las glándulas salivales al campo de la radiación ionizante produce fibrosis, degeneración adiposa, atrofia acinar y necrosis celular en el interior de las glándulas.

Durante la irradiación, las secreciones glandulares en general disminuyen, son espesas y pegajosas, lo cual molesta mucho al paciente. Usualmente se observa cierto grado de regeneración varios meses después del tratamiento y puede ocurrir una revisión parcial de la xerostomía.

Los pacientes con xerostomía se quejan de cierta dificultad al hablar y al deglutir, y a menudo presentan también disfagia.

Clinicamente el enfermo tratado con radioterapia, puede quejarse a la mañana siguiente de la primera sesión de su tratamiento, presentando una tumefacción dolorosa; para la siguiente sesión la tumefacción puede haber desaparecido y asimismo después de la tercera y posteriores.

Según ENGLISH pocos días después hay una marcada reducción del parénquima y una disminución en el tratamiento de la glándula.

KASHIMA y colaboradores, dicen que en las primeras semanas del tratamiento, el enfermo apreciará que la saliva es escasa y espesa. Y hacia el final del tratamiento la viscosidad de la saliva puede ser molesta para el paciente.

Los hallazgos microscópicos de LACASSAGNE y GRICOUROFF, muestran la aparición de los acinos mucosos, sin embargo EVANS y ACKERMAN explican que meses después de la irradiación quedan más acinos serosos que mucosos.

CHERRY y GLUCKMANN nos dicen que en un mes después de las dosis terapéuticas, la disminución del tamaño y peso de las glándulas está justificada por la degeneración masiva observada. Esta regeneración continúa durante unos tres meses. Se ha observado que después de dosis de 3000 rads en cuatro días, no se aprecia regeneración.

Cuando las alteraciones tienen lugar en las glándulas salivales submaxilares éstas se notan duras, hipertrofiadas y pueden confundirse con metástasis en los gánglios linfáticos cervicales.

Lo fundamental es que la xerostomía o sequedad de la boca, es una de las primeras y más generalizadas molestias en pacientes que reciben radiación terapéutica en cabeza y cuello.

El curso del tratamiento de quimioterapia trae complicaciones como:

- a. Anemia
- b. Compresión del Cordón Espinal
- c. Hipercalcemia
- d. Hipertensión Intracraneal
- e. Hiperuricemia
- f. Infecciones
- g. Mielosupresión
- h. Sangrado

ANEMIA

Se presentan varios grados de anemia en pacientes cancerosos en estadios avanzados, se involucran diferentes mecanismos fisiopatológicos: hemólisis (autoinmune, eritofagocitosis, microangiopatías); estadios de deficiencia (ácido fólico, B₁₂, proteínas y hierro). Todo lo anterior debido a núcleosupresión por terapia citotóxica.

COMPRESION DEL CORDON ESPINAL

La presión del cordón espinal puede ser causada por la masa epidural en colapso con las vértebras, es debido a agentes como la mostaza nitrogenada y los corticoesteroides.

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia es generalmente causada por la presencia de metástasis osteolítica y se presenta en el mieloma, Ca. mamario y leucemia, esto es debido al uso de agentes quimioterapéutico de tipo hormonal (estrógenos, andrógenos y agentes progestágenos).

HIPERTENSION INTRACRANEANA

Los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico presentan hipertensión intracraneal causada por necrosis, además; infecciones (Cryptococcus); leucoencefalopatías por la utilización de agentes como la L-asparginasa, procarbazona y nitramicina.

HIPERURICEMIA

Es una complicación severa especialmente en el tratamiento de leucemias y linfomas. Existen nefropatías como consecuencia del tratamiento con citotóxicos.

INFECCIONES

Las infecciones son especialmente comunes en la leucemia aguda se presentan en el 70% de los pacientes. También las infecciones son la causa más común de muerte en pacientes con tumores sólidos. La supresión de los sistemas retículo-endotelial, inmunológico y la supresión mieloide, causada por la enfermedad y además por la quimioterapia debilita los mecanismos de defensa.

Las ulceraciones mucosas, los catéteres (intravenosos y por vejiga) y varios procedimientos quirúrgicos en el área dan entrada a la infección. El uso frecuente de antibióticos puede alterar la flora bacteriana en el huésped.

La mayoría de infecciones son bacterianas, predominando. Pseudomonas y otros patógenos Gram - negativos, tales como: Escherichia coli, Klebsiella, grupo Enterobacter-Serratia y Proteus.

MIELOSUPRESION

La etapa de la combinación de la quimioterapia se inicia con el tratamiento de leucemias, linfomas, pero falla la combinación quimioterapéutica debido a la ausencia de dosis efectivas en respuesta a la citoreducción. Se deberá de tener en cuenta la maduración de las células de Médula Osea, ya que hacia el noveno o décimo día de inicio de la terapia se presenta leucopenia y trombocitopenia. Si se incrementa la dosis aumenta la mielosupresión (inhibición de maduración de las células madres hacia células hijas maduras en la Médula Osea); reduciendo los niveles de oxigenación, metabolismo y diferenciación linfocitaria que inhibe la respuesta inmunológica, ayudando a la proliferación de infecciones.

SANGRADO

Las desordenes de sangrado son la causa más común de muerte en pacientes con leucemia, las alteraciones más frecuentes son las anormalidades plaquetarias, aunque se reducen con transfusiones plaquetarias.

Existe fiebre, infección, esplenomegalia y presencia de anticuerpos plaquetarios. Las anormalidades de coagulación y hemostasia, son a menudo muy comunes y pueden causar hemorragia.

La frecuencia de las infecciones de Gram - positivos especialmente con Staphylococcus Aureus, ha disminuido con el uso de los antibióticos penicilinas - resistentes. Los microorganismos más exóticos se presentan en la Cavidad Oral y en el área rectal.

Hay presencia de infecciones micóticas (especialmente Cándida e Histoplasmosis) y virales (Herpes Simple; Herpes Zoster e inclusiones citomegálicas).

La orofaringe, piel, área anorectal, pulmón, sangre y tracto urinario son los lugares en que con mayor frecuencia se presentan infecciones. Las manifestaciones clínicas de infecciones, a menudo están ausentes en pacientes granulocitopénicos, existen abscesos, pero no purulentos, pneumonitis diseminada, esputo infectado, orina, exudados, fluido cerebroespinal con granulocitos.

Se realizan cultivos de fluido cerebroespinal y médula ósea como guía para diferir la naturaleza de la infección: hongos, protozoarios e identificación viral.

Los pacientes con niveles adecuados de granulocitos en los que no se localizan signos específicos de alguna infección se les trata con gentamicina.

Las complicaciones orales por el uso de quimioterapia se presentan en un transcurso de cuatro semanas, es muy raro que el Cirujano Dentista esté presente en el grupo de trabajo y tratamiento oncológico de un paciente, generalmente los pacientes con tratamiento con quimioterapia tienen una deficiente higiene bucal y tendencia a desarrollar tártaro.

Las drogas anticancerosas son las responsables de la destrucción de tejidos intraorales y circun-orales. Algunos de esos agentes actúan directamente por interferencias metabólicas en el crecimiento, favoración y replicación de células de mucosa oral, otras actúan indirectamente incluyendo la mielosupresión y la inmunosupresión.

Los efectos directos se expresan clínicamente por descamación y ulceración de la mucosa y los efectos indirectos por el sangrado oral y por las infecciones orales.

Las manifestaciones tóxicas en el nodo están compuestas por administración simultánea o secuencial de mezclas de drogas.

La combinación de quimioterapia que incluye la dependencia de ciclos celulares y los agentes anticancerosos cicloindependientes están siendo suplantados en protocolos de tratamientos de una sola droga.

Las drogas ciclodependientes impiden la fase proliferativa de las células, previniendo la síntesis del DNA.

Las drogas ciclodependientes inhiben las fases proliferativas y vegetativas por imparidad de los ácidos nucleicos y/o del metabolismo proteínico.

Las drogas antitumorales no pueden distinguirse entre las células cancerosas y las células normales, ya que potencialmente dañan.

La ayuda máxima de la quimioterapia cancerosa es maximizar la destrucción de células cancerosas y minimizar la supresión de células normales.

Desafortunadamente muchas de las drogas anticancerosas tienen un margen débil de acción entre la tumoricidad y las drogas tóxicas. La combinación de la quimioterapia de cáncer usualmente será en cursos intermitentes o bien en administración contenida a largo plazo.

El tratamiento intermitente es seguido de un tiempo de recuperación y restauración en tejidos comprometidos por las drogas.

La terapia intermitente es menos mielosupresiva que supresiva en tratamiento continuo.

Aunque las reacciones orales ante las drogas anticancerosas estomatotóxicas se relacionan generalmente con la dosis, los pacientes difieren enormemente de su capacidad de tolerar la dosis dada de una droga en particular o la combinación de varias drogas y hay variación entre paciente y paciente.

Aquellos que desarrollan manifestaciones orales de toxicidad durante el curso inicial del tratamiento deberán ser tenidos en observación para subsecuente tratamiento de drogas y la alteración de dosis.

QUIMIOTERAPIA INDUCTORA DE ESTOMATITIS

La estomatitis (es una inflamación de las mucosas bucales generalmente ligadas de la administración de agentes anticancerosos). Se presenta clínicamente como alteración en las mucosas descamándolas de forma dolorosa con manifestaciones focales o generalizadas (mucositis) de los labios, lengua, gingiva, mucosa bucal, mucosa palatina y/o piso de la boca.

Los antimetabolitos: 5-fluoracilo, fluoxuridina, methotrexate, los antifolatos de Blaker' s. antibióticos, adriamicina, daunomicina, actinomicina D, mitomicina C, eritromicina y otras drogas. (hidroxiurea) son las drogas mayormente inductoras de estomatitis o mucositis oral, ya que cada una de ellas

interfieren en la reproducción epitelial y celular, en las fases de maduración y su reemplazamiento.

Los signos clínicos de estas drogas inductoras de estomatitis son la: disminución del grosor de la mucosa oral, la queratinización, descamación superficial, enrojecimiento intenso de todos los tejidos que forman placas rojas y pústulas de forma esférica muy dolorosas, ulceración traumática y atraumática. Esas manifestaciones se complican con hemorragias, infección en la repetición de administración de drogas.

Las reacciones orales de las drogas anticancerosas pueden ser locales y generales.

El tratamiento para la estomatitis es paliativo, incluyendo analgésicos-tópicos, protectores y enjuagues bucales.

Clinicamente muestran queilitis descamativa en el área perioral sin margen de separación de crecimiento, muerte y separación celular dando lugar a una ulceración.

Las piezas dentales presentan placas blanquecino-amarillentas (placa bacteriana) que dan lugar a gingivo estomatitis.

QUIMIOTERAPIA INDUCTORA DE SANGRADO BUCAL

La mayoría de las drogas anticancerosas deprimen la actividad de la Médula Osea dando lugar a la trombocitopenia, anemia. La mayoría de los supresores de la Médula Osea son agentes alquilantes como: Ciclofosfamida, Metotrexate, Clorambucil, Busulfán, Melfalán y Tiotepa; los antimetabolitos: 5F-U, Citosina, 6 Mercapto-purina, 6 Tioguanina; y agentes antifolantes: Adriamicina, Daunomicina, Actinomicina D, Mitromicina y Mitomicina C; los alcaloides: Vinblastina, Vincristina, Nitrosoureas, Procarbazina y BCNU y drogas misceláneas.

La trombocitopenia es el resultado de la inhibición de la producción de megacariocitos por la inhibición de droga.

La causa más frecuente de sangrado en la boca de pacientes que reciben quimioterapia, es la baja del contenido plaquetario.

La trombocitopenia se asocia con hemorragias orales que se pueden presentar en cualquier parte de la boca, y son invariablemente de tipo viscoso y en curso intermitente, cicatrizan suavemente y son frágiles, ya que se rompen con mucha fa

cilidad y comienzan a sangrar de nuevo.

El sangrado de los labios y grosor de la lengua frecuentemente se asocia a pacientes geriátricos y muchas veces con septicemia.

Cuando la trombocitopenia es marcada puede causar sangrado gingival, llamado gingivorragias.

QUIMIOTERAPIA INDUCTORA DE INFECCIONES

Las drogas relacionadas con la ablación de célula madre inhibe la maduración de granulocitos, linfocitos y disminuye la respuesta del sistema inmune, disminuyendo la producción de anticuerpos. La reacción inflamatoria se bloquea por la quimioterapia, dando lugar a una vulnerabilidad del paciente hacia las bacterias, virus, hongos y hacia las infecciones mixtas.

Las drogas que inducen la inmunosupresión y los cambios en la mucosa, depletan las barreras de tejido local y la infección se combina y hacen que la boca se susceptibilice a la actividad y al ataque microbiano.

Tanto los microorganismos endógenos como exógenos son capaces

de producir infecciones orales como la enfermedad de Vicent (rara en esos pacientes producida por fusespiroquetas).

La mayoría de los organismos causantes de infecciones son saprófitos que rara vez son patógenos en individuos sanos.

Los pacientes con 3ros. molares parcialmente erupcionados presentan pericoronitis dolorosa y/u operculitis atribuida a la microflora.

La pericoronitis se acompaña de trismus muscular, disfagia, fiebre y linfadenopatías regional. La gran preponderancia de infección oral de pacientes con quimioterapia son causadas bacilos gram-negativos, especialmente esporas de Pseudomonas, Klebsiella, Streptococcus, Enterobacter, Proteus y Escherichia Coli.

Las lesiones producidas por Pseudomonas son enmarcadas por un halo profundo, elevadas en otro extremo de color blanco amarillento grisáceas y púrpuras cuando se vuelven gangrenosas.

Las infecciones por Staphylococcus y Streptococcus orales no son muy numerosas, pero si las de Candidiasis (producidas por la Candida Albicans) y raras veces las herpéticas aunque no muy frecuentes.

La boca es un marcador sensible de las manifestaciones tóxicas de la quimioterapia cancerosa ya que refleja las alteraciones que pueden presentarse en el resto del cuerpo y se pueden convertir en serias complicaciones que involucren la vida del paciente con tratamiento anticanceroso.

CONCLUSIONES

Inicialmente se habló de las GENERALIDADES SOBRE EL CANCER, partiendo de una célula normal como unidad fundamental del organismo, explicando su crecimiento proliferativo con sus tres fases: Iniciación, Progresión y Regeneración hasta la aparición de una neoformación, citamos sus componentes, etiología, clasificación y características de las neoplasias.

Dentro de la Biología del Cáncer, se hace notar la importancia de la transformación de los ácidos nucleicos ADN y RNA en las células afectadas, concluyendo que siendo que éstas tienen comportamiento anárquico, puede proliferar modificando su microambiente de un sitio a otro, dando lugar a la invasividad tumoral.

La invasividad tumoral de las diferentes neoplasias malignas así como la evolución, las vías de diseminación y los factores que intervienen en este proceso forman las llamadas metástasis.

Siendo difícil en muchas ocasiones reconocer y clasificar el tratamiento de las neoplasias malignas, se hace necesario hacer un Diagnóstico de Cáncer basado en la clasificación de

la valoración en diferentes etapas de su presentación sistémica y en cavidad oral, y los procedimientos de laboratorio y gabinete para el diagnóstico, esto es de gran ayuda para llegar a la terapia del cáncer.

La terapia del cáncer, trata la importancia de las diferentes formas de tratamiento, incluyendo la forma más antigua que es la cirugía, seguida por la Radioterapia, que se presentó como una forma de inhibición del crecimiento tumoral a principios de este siglo, basándose en la dosificación de radiación de elementos radiactivos que inhiben el crecimiento del tumor, tratamos sobre las generalidades de la Quimioterapia que desde hace cuarenta años nos ofrece la posibilidad de inhibir el crecimiento celular tumoral en diferentes ciclos celulares; sólo se mencionó la Inmunoterapia, la Radiación por Inmunosupresión y la Hipertemia, que son terapias alternativas aún en fases experimentales. Sin embargo, a pesar de tratar de establecer un control de la homeostasis del individuo en tratamiento se presentan gran cantidad de complicaciones.

Las complicaciones por Radioterapia sistémicamente incluyen la náusea, supresión, anorexia, alteraciones del metabolismo tanto hormonal como nutricional, ageusia, presencia de su sintomatología como náuseas, vómito, diarrea. En la cavidad

oral se presentan: la osteorradionecrosis, la caries rampante, periodontitis y quemaduras dermatológicas importantes y xerostomía.

Las complicaciones en la Quimioterapia se presentan sistémicamente incluyendo la nucleosupresión, infecciones, sangrado, hipercalcemia, hipertensión intracraneal, compresión del cordón espinal, obstrucciones de la vena cava superior y alteraciones en la conducta del paciente.

En la cavidad oral las infecciones son especialmente comúnes en este tipo de pacientes (candidiasis, herpes e infecciones de gérmenes que no comunmente causan lesiones vgr: escherichia coli).

Además la presencia de mucositis y hemorragias gingivales y de mucosa oral y depapilización lingual.

Afortunadamente ha ido mejorando el pronóstico del paciente a quien se le ha diagnosticado CANCER.

El diagnóstico precoz e importantes avances logrados en el tratamiento, han resultado en una vida mucho más larga y productiva para estos enfermos.

El paciente con cáncer debe recibir tratamiento de sostén, cuyos objetivos generales incluyan la eliminación de la enfermedad dental y prevención de la infección bucal.

El tratamiento bucal debe ser dinámico y el plan de tratamiento necesitará modificaciones para ajustarse al pronóstico y recursos del paciente.

Los pacientes con cáncer requieren cuidados competentes de salud bucal proporcionados por un dentista comprensivo y cuidadoso. A menudo el enfermo itinerante será tratado por el dentista de la familia. El conocimiento total de la naturaleza de la enfermedad bucal en estos pacientes cancerosos y la disposición para analizar las modificaciones del tratamiento dental con el médico del enfermo ayudarán al dentista a prevenir y tratar la enfermedad bucal en el paciente con cáncer.

BIBLIOGRAFIA

- A. Clarysee y Kens G. Mathe, Recent Results in Cancer, Cancer Chemotherapy, New York, 1976.

- Ackerman, L.V. and del Pegato's, Cancer, Diagnosis Treatment and Prognosis, 4a. Ed. 319-349, 1977.

- Armitstead P. R. Smiddy F.C. Frank H.G., Simple Enucleation and Radiotherapy in the Treatment of the Pleomorphic Salivary Adenoma of the Parotid Gland. 66 (10): 716-717 1979.

- Beck S, Impact of a Systematic Oral care Protocol on Stomatitis after Chemotherapy, Cancer Nursuig. 6;185- 189; 1979.

- Bedwick J. M. Pérez C.A. Keys. D.L. Analysis of Failures After of the Irradiation for Epidermoid Carcinoma of the Nasophatyns. Cancer. 45 (11): 2725-2729; 1980.

- Bodey G.P. Infections in Cancer Patients. Cáncer Treatment. 2:89-138; 1973

- Bodey G.P. Buckley M, Sothp y.s. et al: Quantitative Relationships between Circulating Leucocytes and Infections in Patients with Leucemia Ann Intern Med. 64: 328- 348; 1966.

- Burket, Medicina Bucal, 7a. Edición. 542-544, 1980.

- Comité Técnico de la Campaña contra el Cáncer. Manual de Cancerología Básica. S.S.A. 13-27; 1963.

- Cheng V.S.I.; Downs J. Herbert D. Aramany M. The Fution of the Parotid Gland Following Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 7 (2): 253-258; 1981

- Dawe C. Comparative Neoplasia. In Holland J. F. Frei. Cáncer Medicine. Pags. 193-240; 1973

- Dreizen S. Bodey. G.P. and Brown, L.R. Opportunistic Gram Negative Bacillary During Myelosuppression. Postgrad Med. 55:133; 1974.

- Frank R. Herdly J; Philippe. Acquired Dental Defects and Salivary Gland Lesions After Irradiation for Carcinoma J.A.D.A. 70:868-883;1953

- Gazette Medicale de France. Gaz Med. de France. 87 17; 1980

- Guggenheimer J. Verbin R.S. Appel BN., Achmutz. Chímico pathologic Effects of Cancer Chemotherapeutic agentes on humain buccal mucosa. Oral Surg. 44; 1:58-63; 1977.

- Hopps Howard C. Patología. 2a. Edición. 345-351. 1966.

- J. Estapé Rodríguez. Oncología Médica. 58-137, 1977.

- J.L. Amiel. J. Rousessé D. Machover. Manual de Oncología. 90-100; 1978,
- John E. Gregory M.D. Pathogenesis of Cancer. Antibiotics in The Treatment of Cancer. 80-144
- K. Hellman y T.A. Connors. In Vitro Screening of Cytotoxic Substances Using Different Tumow Cells. Chemotherapy Cancer I. (7) (8); 327-333.
- Karmial Wash. Dental Caries After Radiotherapy of the Oral Regins. J.A.D.A. 91:838-845;1975.
- Katz S. El Uso de Fluor y Clorhexidina para la Preven
ción de las Caries por Radiación. A.D.M. 38 (6); 1981.
- Keene H. J. Daly I. Brown L. R. Dental Caries and Streptococcus Mutans Prevalence in Cancer Patients with Irradiation-Induced Xerostomia. 1-3 years after Radiotherapy. Caries Res. 15 (50:416-427); 1981.
- Manz H.J. Woolley P.V. Delead Radiations Necrosis of Brainstem Related To Fast Neutron Bream Irradiation:Case Report and Literature. Cancer. 2:473-479;1979,
- Marsh, J. C. and Mitchell, M.S. Chemotherapy of Cancer. I Querview of Clinical Pharmacology Drug Therapy 1;8, 1976.
- Medrano Leandro. Células, Virus y Cáncer. 104-108.1975

- Mira J. G. Wescott. W.B. Starcke E.N. Shannon I.: Some Factors Influencing Salivary Function When Treating with Radiotherapy. Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 7(4): 535-541, 1981.

- N.M. Khanna M.S. Mams P.K. Intensive Combination Chemotherapy for Cancer of the Oral Cavity. 52; 290-793, 1983

- Packham M. A. Mustard J.F. Drug-Induced Alterations of Platelet Function. In Baldini M. G. Ebbe S. Platelets: Production, Function, Transfusion and Storage. 265-275; 1974.

- Parulekar S. Paonessa D. Septic Osteoradionecrosis of the Mandible. Ann. Otol. Laryn. 89(41): 383-387:

- Pérez Tamayo Ruy. Patología Molecular, Submolecular y Celular. La Prensa Médica Mexicana, Instituto Nacional de Nutrición. 535-675.

- Perlito A. Recher G. Tomazzoli L. Radiation Induced Fibrosarcoma of the Mandible Following Treatment for Bilateral Retinoblastoma. J. Lar. Otol. 93 (10): 1015-1020: 1979.

- Pigneux J. Richaud P.M. Lagarde O. The Place of Interstitial Therapy Using 192 Iridium in the Management of Carcinoma of the Lip. Cancer. 43(3): 1073-1077; 1979.

- Robbins L. Stanley. Tratado de Patología. 3ra. Edición 81-120.

- Shafer G. Williams. Tratado de Patología Bucal. 3a. Edición. 82-202, 514-521; 1977.

- Silverman S. Chicrici C. Radiations Therapy of Oral Tissues and Management of the Peridontum. J. Period. 36: 478-484; 1965.

- Springer - Verloy. Cancer Chemotherapy. (It's Role in the Tratment Strategy of Hematologic Malignancies and Salid Tumors. 1976

- Stantey T. Crooke. Archie W. Prestaxko. Académic Press. Antineoplastic Agents. Cancer and Chemotherapy. (III); 1981,

- Steeves R.A. Rataini J.P. Neoplasmas Induces by Mega voltage Radiations in the Head and Neck Region 47 (7): 1774; 1981.

- Stomatotoxic Manifestations of Cancer Chemotherapy Samuel Dreizen, D.D.S. 40 (6): 650-655; 1978.

- Szpirglas H., Rouchon C., Harry F.B. M. Stomatites De saffections Hematologiques el Cancerologiques. 28;1625 1631: 1978.

- Szpirglas H. Traitment Medical Destumeurs. Malignes de la Cavite Buccale et Desmaxillaries. 11; 1-8; 1973.

- Vergo I.J. Kadish S.P. Dentures as Artificial Saliva Reservor's in the Irradiated Edentulous Cancer Patient with Xerostomia. Oral S. Oral Med. Oral. Path. 51 (3); 229-233; 1981.

- Shafer James Lenz Vicent T. De Vita, Jr. Cancer Principles E. Practice of Oncology, 1982.

- Wescott W. Starcke E. Shannon D. Chemical Protection Againt Past Irradiation Dental Caries. Oral. Surg. 40:709-719;1975.

- Wildermith O; Cantrill S. Radiation Necrosis of the Mandible. Radiology 61:771-784;1953.

- Willis R.A. The Spread of Tumors in the Human. Body London, Butter and Co. 1952.