

48  
27



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE QUIMICA

**EL CANCER EN NUESTRA SOCIEDAD Y ALGUNOS  
DE LOS TRATAMIENTOS MAS EMPLEADOS**

**TRABAJO ESCRITO**  
**VIA CURSOS EDUCACION CONTINUA**  
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
**P R E S E N T A :**  
**BEATRIZ EUGENIA GARCIA LUNA**



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Prof. Meza Ruiz Graciela

VOCAL: Prof. Dominguez Danache Ramiro E.

SECRETARIO: Prof. López González José Sullivan

1er. SUPLENTE: Prof. Bernal Lugo Irma Ofelia

2do. SUPLENTE: Prof. Rodriguez Sótres Rogelio

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

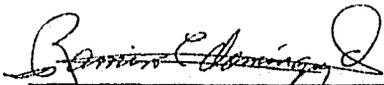
Biblioteca del Instituto Nacional de Cancerología

Biblioteca de la Facultad de Medicina de la UNAM

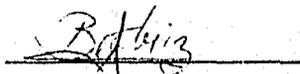
Hemeroteca de la Facultad de Medicina de la UNAM

Biblioteca de la Facultad de Química de la UNAM

Instituto Nacional de Estadísticas, Geográficas e Informática (INEGI)

  
Ramiro E. Dominguez Danache

  
Josefina A. Verdejo Coss y León

  
Beatriz E. Garcia Luna

*A mis Padres  
como muestra de gratitud y reconocimiento  
por haberme brindado siempre  
su comprensión, apoyo y orientación  
a lo largo de mi formación.*

*A mis Maestros  
que contribuyeron con sus conocimientos  
en mi educación.*

*A mis Sinodales,  
por hacerme el Honor  
de contribuir con sus conocimientos.*

*A todos los miembros  
de ésta Universidad,  
que con su esfuerzo diario,  
contribuyen en el crecimiento  
de los que estudiamos en ella.*

# INDICE

## PREFACIO

## INTRODUCCION

## 1. ANTECEDENTES

|  |    |
|--|----|
| <i>1.1 El cáncer en nuestra sociedad</i>                     | 3  |
| <i>1.2 Características de las neoplasias</i>                 | 5  |
| <i>1.3 Diagnóstico</i>                                       | 7  |
| <i>1.4 Desarrollo de tumores</i>                             | 13 |
| <i>1.5 Factores que contribuyen al desarrollo del cáncer</i> | 14 |
| <i>1.6 Efectos del cáncer en las personas que lo padecen</i> | 17 |

## 2. TRATAMIENTOS

|   |    |
|---|----|
| <i>2.1 Cirugía</i>  | 20 |
| <i>2.2 Radioterapia</i>   | 25 |
| 2.2.1 Bases fisiológicas  | 26 |
| 2.2.2 Formas de aplicación  | 28 |
| 2.2.3 Como actúa la radioterapia sobre el tumor                       | 30 |
| 2.2.4 Efectos secundarios indeseables                                 | 33 |
| 2.2.5 Tratamiento combinado   | 34 |
| <i>2.3 Quimioterapia</i>  | 35 |
| 2.3.1 Toxicidad   | 38 |
| 2.3.2 Condiciones para el uso de la quimioterapia                     | 40 |
| 2.3.4 Algunos de los agentes quimioterapéuticos empleados actualmente | 42 |
| • Agentes alquilantes   | 45 |
| • Antimetabolitos   | 48 |
| • Productos naturales   | 49 |
| • Agentes varios  | 53 |
| • Hormonas y antagonistas hormonales                                  | 57 |
| 2.3.2 Tratamiento combinado   | 63 |
| <i>2.4 Inmunomoduladores Biológicas</i>                               | 65 |
| 2.4.1 Tipos de inmunoterapia  | 68 |
| 2.4.2 Combinación de inmunoterapia con otros tratamientos             | 70 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>3. TABLAS ESTADÍSTICAS Y GRAFICAS</b> | <b>72</b> |
| <b>4. CONCLUSIONES</b>                   | <b>80</b> |
| <b>5. GLOSARIO</b>                       | <b>83</b> |
| <b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>                   | <b>87</b> |

## PREFACIO

Este trabajo fue realizado con el apoyo de los conocimientos adquiridos en la División de Educación Continua dentro de su programa de titulación de Cuarta Opción.

Se tomaron los cursos básicos de:

- Sistema Operativo y Windows 5.0
- Word 6.0
- Excel 5.0

El trabajo se realizó en las instalaciones de Cuarta Opción así como en el Centro de Computo de la Maestría de Administración, en donde amablemente se me permitió el uso de las equipo así como los programas necesarios para realizarlo.

La asesoría la aportaron las siguientes personas:

M. en Bioq., y Q. Josefina A. Verdejo Coss, Profesora de la Facultad de Química.

Ing. Q. Ramiro Dominguez Danache, Profesor de la Facultad de Química y Jefe del Departamento de Planeación.

Ing. Alejandro Vega, Coordinador de la Maestría de Administración Ambiental

Lic. Oscar Arenas, Jefe del Departamento de Educación Continua.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad de la cual se desconoce su inicio histórico. No obstante que sus antecedentes se remontan hasta la época de Platón, no se ha encontrado una cura efectiva contra esta enfermedad que en la actualidad ha llegado a ocupar los primeros lugares como causa de mortalidad en nuestro país.

Este es el motivo por el que se realiza este trabajo de difusión, ya que cualquier persona puede ser susceptible a desarrollar algún tipo de neoplasia maligna (cáncer) y aunque todos hemos escuchado del cáncer, la mayoría de las personas desconocen lo que es la enfermedad y sus consecuencias así como en que consisten los tratamientos, su efectividad y sus efectos secundarios.

El mecanismo que lo lleva a su desarrollo, aún se desconoce, y mientras éste no sea entendido en su totalidad, es muy difícil tratar la enfermedad.

Al igual que los microorganismos que se adaptan y posteriormente cambian sus estructuras genéticas para lograr defenderse de los medicamentos, el cáncer parece tener un comportamiento similar, defendiéndose de todos aquellos tratamientos que se le aplican con el fin de destruirlo, como si se tratara de un organismo extraño al del paciente. A pesar de éstos tratamientos, que como veremos, son sumamente potentes y tóxicos, el cáncer sobrevive una vez que ya se ha desarrollado, y por ello se hace difícil su erradicación.

Este trabajo tiene como objetivo servir de consulta, para toda aquella persona que sin estar relacionado con la medicina, desee conocer en qué consiste fundamentalmente el cáncer, los tratamientos existentes y sus consecuencias.

La primera parte del escrito, consiste en la definición del cáncer, sus características y los factores que pueden ser causantes de su desarrollo, se trata de los cuatro tipos de tratamientos existentes y más utilizados, y finalmente se proporcionan algunos datos estadísticos de la mortalidad a consecuencia del cáncer en nuestro país, así como un glosario de los términos médicos más usados en asociación con esta enfermedad.

Se trata de un resumen y no de un compendio en la materia, en donde se resalta lo que se consideró de más importancia, sin entrar en detalles sobre los mecanismos de acción de los tratamientos (quimioterapia, radioterapia y moduladores biológicos), ya que cada uno de éstos ocuparía todo un libro, así como cada tipo de cáncer y el o los procedimientos más adecuados para su curación o paliación.

## I. ANTECEDENTES

### 1.1 EL CÁNCER EN NUESTRA SOCIEDAD

Son muchas las definiciones que se dan a las neoplasias debido a la complejidad de las mismas, sin embargo, una definición la da Robbins<sup>(15)</sup>: "La neoplasia es una neoformación, constituida por acumulación anormal de células cuyo crecimiento excede del de los tejidos normales y es incoordinado con el de las mismas".

La principal clasificación que se hace de las neoplasias es la de dos grandes grupos: *benignos* y *maligos*. De aquí se deriva su nomenclatura en la cual hay mucha variación porque no se sigue un sistema constante y único. A la mayor parte de los tumores benignos se les designa con la terminación "oma," como es el caso del *fibroma* dependiendo del tejido del cual surgen. En el caso de las neoplasias malignas, se les asigna como CÁNCER; los cánceres del en tejido mesenquimatoso se denominan *sarcomas*, los cánceres originados de células epiteliales se denominan *carcinomas*.<sup>(15)</sup> Más adelante se hablará con más detalle sobre las diferencias que hay entre cada uno de los dos grupos de neoplasias.

Cualquiera que sea la definición dada, la mortalidad causada por tumores malignos y benignos, ha aumentado considerablemente; se cree que este incremento es debido a la urbanización, industrialización, y como consecuencia de esto la alta contaminación de nuestro ambiente, lo que a pesar de las consecuencias, nos permite continuar con nuestro estilo de vida.

Según datos proporcionados por el Sector Salud de nuestro país, (información que se consigna en las tablas al final de este trabajo), en los años treinta el cáncer ocupaba el veinticuatro lugar como causa de muerte en general, a principios de los noventa ocupa el segundo lugar, ocupando el primer lugar las enfermedades cardiovasculares.<sup>(4)</sup>

En una investigación llevada a cabo en el Distrito Federal se ha encontrado estadísticamente que los cánceres más comunes, son: el de cervix uterino, mama, tejido linfático (linfomas), próstata, estómago, sistema hematopoyético (leucemias) y pulmón este último constituye hasta el 50% de los casos presentados.<sup>(8)</sup>

En esos estudios, se encontró que el 64.8%, es decir, dos terceras partes de los casos correspondió a mujeres, quienes son susceptibles de desarrollar estos padecimientos entre los 50 y 59 años. En cambio los varones tienen mayor susceptibilidad entre los 60 y 69 años de edad.<sup>(11)</sup> Con respecto a la incidencia en relación a la edad se encuentra que en los menores de 20 años en ambos sexos las leucemias y los linfomas son los cánceres más frecuentes. El cáncer de testículo ocurre con mayor frecuencia entre los 20 y los 34 años de edad, mientras que los cánceres de próstata y pulmón se manifiestan en forma importante después de los 50 años. En la mujer los tumores cervico uterino y de mama fueron los más frecuentes a partir de los 25 años de edad.

En la actualidad se considera que por cada persona que fallece a consecuencia del cáncer, se reconocen a dos personas más con cáncer. En Estados Unidos se manejan los siguientes porcentajes:<sup>(11)</sup>

**PORCENTAJES DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE CÁNCER EN LOS ESTADOS UNIDOS**

Personas que los padecen

| HOMBRES        | %   | MUJERES       | %   |
|----------------|-----|---------------|-----|
| Próstata       | 32% | Mama          | 32% |
| Pulmón         | 16% | Pulmón        | 13% |
| Colon y Recto  | 12% | Colon y Recto | 13% |
| Leucemia y     |     | Leucemias y   |     |
| Linfomas       | 14% | Linfomas      | 6%  |
| Vías Urinarias | 9%  | Utero         | 8%  |
| Otros          | 17% | Otros         | 28% |

Personas que mueren por su causa

| HOMBRES       | %     | MUJERES       | %      |
|---------------|-------|---------------|--------|
| Pulmón        | 33 %  | Pulmón        | 23 %   |
| Próstata      | 13 %  | Mamas         | 18 %   |
| Colon y Recto | 10 %  | Colon y Recto | 11 %   |
| Leucemias     | y 8 % | Leucemias     | y 21 % |
| Linfomas      |       | Linfomas      |        |
| Otros         | 36%   | Otros         | 73%    |

Las estadísticas de nuestro país se muestran más extensamente al final del trabajo.

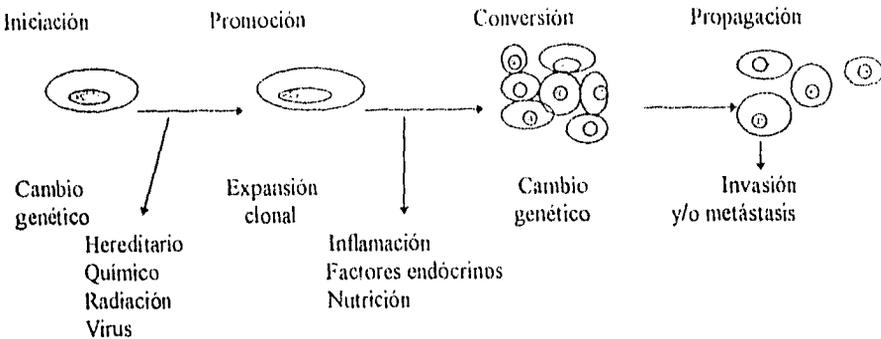
A pesar de las armas revolucionarias con las que cuenta la medicina moderna y de los programas para determinar su origen y evolución, parece ser que la terapia definitiva contra el cáncer aún está lejos. Sin embargo, hoy en día, la mitad de los tumores antes intratables, tienen cura y en la otra mitad la calidad de vida del enfermo ha mejorado sobremedida. Algunos oncólogos opinan "que si el cáncer fuera detectado en sus fases tempranas, se podría curar hasta el 60% de los casos".

## 1.2 CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER

Como se vio al inicio, el número de personas afectadas por el cáncer, es cada día mayor. Pero ¿Contra que tipo de enfermedad se está luchando? ¿Cuales son las características que le permiten continuar creciendo a pesar de los tratamientos tan potentes, como los que ahora se aplican?

A continuación se hablará someramente de las características del cáncer y sus efectos en la persona que lo padece.

Como se definió al inicio, el cáncer es "una acumulación anormal de células, cuyo crecimiento excede el de los tejidos normales y es incoordinado con el de los mismos.



\*Esquema tomado de (11)\*

### Componentes básicos de los tumores

Es importante saber que tipo de neoformación se trata, benigno o maligno, porque en ella se fundan el tratamiento y el pronóstico. Hay dos componentes básicos de todos los tumores: 1) células neoplásicas proliferantes, que comprenden al parénquima del tumor. 2) Estroma de sostén constituido por tejido conectivo a vasos sanguíneos. El parénquima es el más importante, pues es el que prolifera, forma la masa principal de casi todos los tumores y, por ello, rige su carácter. El estroma brinda el sostén estructural, lleva el riego sanguíneo nutritivo y tienen particular importancia en etapa temprana del desarrollo tumoral. <sup>(15)</sup>

Los tumores benignos suelen estar formados por células que guardan semejanza casi completa con las células normales de origen. En cambio las células malignas pierden, en muchos casos, toda semejanza con las células normales. Conforme las células tumorales se vuelven menos diferenciadas pierden especificidad bioquímica (se dice que degeneran), y tienden a converger en un cuadro enzimático común, dicho de otra forma, se afirma que los tumores llegan a parecerse más entre sí que a los tejidos normales que les dieron origen (se les denomina células desdiferenciadas). <sup>(15)</sup>

Existen cierto número de desviaciones menores. Algunas células tumorales experimentan deficiencia de calcio, por lo que se cree que disminuye la facultad de cohesión de las células cancerosas y permite que difundan ampliamente. Otro factor que contribuye a su desarrollo, es la capacidad de todas las células (normales y cancerosas) de utilizar la vía de glucólisis anaerobia así como la vía aerobia, lo cual contribuye a cierta resistencia de los tumores a algunos tratamientos, como se verá más adelante.<sup>(15)</sup>

### 1.3 DIAGNOSTICO

#### *Endoscopia*

Existen varios métodos para detectar al cáncer. Una de las técnicas actualmente más empleada es la Endoscopia que consiste en la observación directa de las tumoraciones por medio de un sistema que se introduce al cuerpo y tiene al final un dispositivo con luz fría de alta intensidad, de iluminación a base de fibras ópticas. Esta visualización permite la inspección directa de los órganos y otras estructuras, así se diagnostica directamente si el tumor es operable o no, si se puede llevar a cabo cirugía endoscópica o no. De esta forma se puede fotografiar, tomar una biopsia y la excisión de muchos males patológicos.<sup>(5)</sup>

La endoscopia se puede realizar en peritoneo, colon, esófago, sistema gastrointestinal, bronquios, mediastino, torax y por último se realiza la endoscopia intraoperativa.<sup>(5)</sup>

#### *Marcadores*

Otra forma de detección del cáncer es por medio de marcadores tumorales. Estos marcadores surgieron en los años sesentas cuando se descubrió la proteína alfa y los antígenos carcinoembrionarios conocidos como proteínas *oncofetales*, las cuales estaban presente en el desarrollo em-

briónico, esta desaparece en el periodo neonatal y reaparece cuando surge el cáncer. Por ello son útiles como marcadores tumorales.<sup>(5)</sup>

El problema que presentan estos marcadores es que algunas enfermedades no cancerosas, dan la prueba positiva para cáncer, esto es, del 100% de los pacientes a quienes se les realiza esta prueba el 5% da resultado positiva, sin padecer de cáncer. Otra deficiencia que presentan estos marcadores, las pruebas son muy sensibles para cánceres que ya presentan metástasis, pero no detectan cánceres que apenas están surgiendo.<sup>(5)</sup>

A pesar de estos inconvenientes, los marcadores pueden proporcionar gran información como es la extensión de la neoplasia y la detección de metástasis microscópicas. Esto es realizado por medio de marcadores radiactivos, los cuales se adhieren a las células tumorales y son posteriormente observados por medio de instrumentos especializados. También contribuyen con la información obtenida para realizar el pronóstico adecuado y elegir el tratamiento más indicado, y permiten predecir el tiempo de sobrevivencia basado en el grado de metástasis.<sup>(5)</sup>

Otro dato importante que nos proporcionan estos marcadores, es la actividad tumoral. De esta forma se puede detectar la efectividad del tratamiento. Este procedimiento es utilizado en tumores trofoblásticos (coriocarcinoma), tumores testiculares, cáncer en colon, mama, células pequeñas en pulmón y otros.<sup>(5)</sup>

Una aplicación importante de los marcadores tumorales podría ser su unión con anticuerpo o a agentes citotóxicos o a las células inmunitarias del paciente para controlar o destruir a las células malignas.

A continuación se muestran los tipos de marcadores del cáncer humano.<sup>(11)</sup>

| TIPO DE MARCADOR                                      | ORGANO AFECTADO                                     |
|---|---|
| <i>Marcadores con utilidad clínica</i>                |   |
| Antígeno carcinoembrionario                           | Colon, pulmón, mama, páncreas                       |
| Proteína alfa fetal                                   | Higado, células germinales                          |
| Gonadotropina coriónica                               | Trofoblasto y células germinales                    |
| Fosfatasa ácida prostática                            | Próstata  |
| <i>Marcadores clínicos que prometen</i>               |   |
| Antígeno del carcinoma colon-rectal                   | Páncreas y colon                                    |
| Antígeno del carcinoma ovárico                        | Ovarios   |
| Hormona adrenocorticotrópica y moléculas relacionadas | Pulmón y colon                                      |
| Creatinina cinasa                                     | Pulmón y próstata                                   |
| Enolasa específica de neuronas                        | Cerebro, sistema endócrino, pulmón                  |
| Deshidrogenasa láctica                                | Seminoma  |
| Proteína cística                                      | Mama  |
| Acido sialico enlazado a lipidos                      | Pulmón, mama, próstata, melanoma, sarcoma y linfoma |
| <i>Marcadores que necesitan ser evaluadosse</i>       |   |
| Arginina Vasopresina                                  | Pulmón  |
| Bombesina   | Pulmón  |
| Glicosil transferasa                                  | Ovario, mama, páncreas                              |
| Anticuerpos monoclonales específicos del tumor        | Pulmón  |
| Neurofisisina   | Próstata, pulmón                                    |
| Antígeno pancreático oncofetal                        | Páncreas  |
| Hormona paratiroidea                                  | Pulmón  |
| Fosfatasa alcalina placentaria                        | Ovarios   |
| Antígeno polipeptídico de tejido                      | Mama, colon, pulmón                                 |

### *Técnicas modernas de imagenología*

Otra forma de detectar el cáncer es visualizándolo, para ello existen las técnicas de imagenología que nos permiten observar a nuestro organismo, desde el exterior, como son las tomografías, radiografías, fluoroscopia digital, ultrasonido, imágenes nucleares, resonancia magnética, etc., sistemas que no desarrollamos en este trabajo, por ser un área muy amplia.

### *Detección por métodos bioquímicos*

A pesar del avance en la tecnología, se requiere aún de métodos más sensibles, aptos para detectar la presencia oculta de una neoplasia y de sus cambios<sup>(5)</sup>.

Aunque todavía falta mucho por descubrir, actualmente existen una serie de exámenes bioquímicos que suponen la determinación de proteínas, enzimas, metales, etc., cuya presencia o la alteración de sus cifras normales en determinados líquidos biológicos esta frecuentemente asociada a la existencia de neoplasias en general o de una determinada neoplasia en particular. El porcentaje de positividad del examen y su especificidad varían según el tipo de examen y el tipo de tumor.

La información que proporcionan es muy similar a la de los marcadores, como es el diagnóstico, pronóstico, determinación precoz de recidiva y los valores a la respuesta terapéutica.

De los componentes que se encuentran con más frecuencia son las *proteínas* ya que los tumores presentan un estado hipermetabólico (esto es, que el metabolismo se encuentra acelerado), y si además se acompaña de una baja ingesta de proteínas con la dieta, se puede producir notables alteraciones en las concentraciones absolutas y relativas de la diferentes proteínas plasmáticas.<sup>(1)</sup>

Un dato precoz e importante es la hipoalbuminemia; también es notable en pacientes oncológicos un aumento en globulinas alfa<sub>1</sub> y alfa<sub>2</sub>, sin embargo, hay neoplasias que por el contrario, estas proteínas se ven disminuidas como es en la enfermedad de Hodgkin.<sup>(2)</sup>

Entre las proteínas más comunes están:

- a) Proteínas monoclonales
- b) Antígeno carcinoembrionario
- c) Antígeno ovárico
- d) Alfa-fetoproteína
- e) Gonadotropina
- f) Proteína placentaria
- g) Ferritina
- h) Calcitonina
- i) Histamina

Otros proteínas que nos son útiles para la detección del cáncer son las *enzimas* debido a que los tejidos tumorales son ricos en enzimas glucolíticas. <sup>(2)</sup>

Diversos investigadores han intentado determinar cual es la alteración enzimática universal que identifique el cambio del metabolismo normal al metabolismo neoplásico. Aunque no se ha identificado este indicador enzimático, se han descrito variaciones enzimáticas características de algunas neoplasias. Estas son: <sup>(2)</sup>

- a) Fosfatasa ácida
- b) Fosfatasa alcalina
- c) Amilasa
- d) Lactodeshidrogenasa
- e) Muramidasa
- f) Histaminasa
- g) Transferasa terminal
- h) Otras enzimas; se trata de enzimas que no son muy sensibles y sólo dan positivas para ciertos casos

Y tenemos otros métodos llamados *misceláneos* que incluyen numerosos y diferentes exámenes bioquímicos. Entre éstos están la detección de los siguientes compuestos y elementos:

- a) Cobre y Zinc
- b) Calcio
- c) Catecolaminas
- d) Serotonina
- e) Poliaminas
- f) Hidratos de carbono
- g) Hidroxiprolina
- h) Melamina
- i) Velocidad de sedimentación globular

#### *Exámenes citológicos*

La citología consiste en el estudio para el diagnóstico a partir de las células desprendidas de manera espontánea o por medios mecánicos (citología exfoliativa), o de manera cruenta (citología por aspiración mediante aguja o punción aspiratoria).<sup>(2)</sup>

El citólogo, por medio del estudio de las posibles alteraciones morfológicas de las células puede emitir un diagnóstico preclínico y precoz de un tumor en pacientes asintomáticos y puede confirmar un diagnóstico clínico radiológico en pacientes sintomáticos.

#### *Exámenes inmunológicos*

Los exámenes inmunológicos, realizados convenientemente, pueden tener gran importancia en cuanto orientar el diagnóstico, el pronóstico y la terapia.<sup>(2)</sup>

Dentro de los exámenes inmunológicos se distinguen:

- a) Prueba *in vivo*.
- b) Prueba *in vitro*.
- c) Valoración de inmunidad celular
- d) Valoración de inmunidad humoral

#### 1.4 DESARROLLO DE TUMORES

Ahora bien, ¿cómo se desarrollan los tumores? En el caso de todos los tumores benignos estos tienden a crecer como masas localizadas y expansibles rodeados de una membrana fibrosa llamada *cápsula*. esta encapsulación tiende a limitar al tumor y a mantener la lesión como masa fácilmente móvil que puede retirarse quirúrgicamente, sin embargo, hay tumores benignos que no poseen cápsula y se introducen en estructuras adyacentes y alrededor de las mismas pero conservan su conexión con los sitios más centrales, por lo que son de fácil extirpación.

En cambio, los cánceres "verdaderos" por lo general, no poseen cápsula verdadera y se caracterizan por crecimiento infiltrativo y erosivo. El tumor se extiende por los planos de menor resistencia, causa erosión, destruye tejidos normales y atraviesa los límites anatómicos normales. La palabra "CÁNCER" (del griego cangrejo) describe estas prolongaciones que a manera de este invertido invade a los tejidos adyacentes. De vez en cuando los cánceres tienen aspecto encapsulado y engañoso, por lo que son confundidos con los tumores benignos.<sup>(13)</sup>

Otro factor que contribuye al desarrollo del cáncer es su potencial de crecimiento rápido. En el caso de los tumores benignos crecen lentamente en términos de años con rapidez constante y uniforme, en algunos casos se tornan inactivos y no aumentan ni disminuyen su volumen. Los tumores malignos aumentan de volumen rápidamente, pero con velocidad variable. Sin embargo, el aumento de volumen de los tumores malignos no es tan explosivo como se suponía. Incluso después de que el cáncer se ha desarrollado plenamente, el crecimiento puede ser variable, como

por ejemplo, hay casos en que el tumor parece no crecer y de pronto hay un crecimiento rápido y brusco.

La metástasis es una característica que distingue patentemente a los tumores malignos de los benignos. *Los tumores benignos no producen metástasis.* Aunque la metástasis siempre significa malignidad, no todos los cánceres producen metástasis. Para que una metástasis evolucione entraña varios fenómenos, deben liberarse células o fragmentos tumorales que tengan la facultad de supervivencia autónoma, debe haber vías de diseminación, y es obligatorio que en el sitio de implantación haya un medio adecuado para que se establezca y crezca la siembra<sup>(15)</sup>.

### 1.5 FACTORES QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO DEL CANCER

El primer hallazgo trascendental lo realizó el médico inglés Sir Percival Pott,<sup>(19)</sup> quien en 1775 advirtió que el hollín era responsable de la elevada incidencia de cáncer de escroto entre los jóvenes deshollinadores londinenses, pero no se llegó a explicar cómo esa sustancia podía inducir la aparición del tumor.

Se ha encontrado por ejemplo, que la distribución geográfica del cáncer adopta muchos cuadros, no por la ubicación en sí, sino por las costumbres alimenticias así como los factores ambientales de la zona. Por ejemplo, en Estados Unidos, México, Inglaterra y Europa, el cáncer mamario ocupa los primeros lugares mientras que el cáncer del hígado es muy frecuente en Japón y en la gente de color en Sudáfrica. Esto apoya la teoría de *influencias ambientales*, aunque no se descarta un origen genético, como se verá más adelante.<sup>(6)</sup>

También se habla de susceptibilidad familiar o de susceptibilidad heredada, sin embargo todavía son pocos los genes que se ha logrado probar, están asociados a la enfermedad.<sup>(1)</sup>

Hoy los oncólogos saben que el hollín así como una lista interminable de sustancias, son capaces de alterar la información almacenada en los genes. Como consecuencia, la célula mutada pierde el control, se desconecta de sus compañeros y empieza a dividirse constantemente.

Estas sustancias presentan especial predilección por un grupo de genes que se conocen como *oncogenes*. Estos una vez activados, alteran el comportamiento celular adquiriendo características del cáncer. Los científicos han descubierto que, en cuanto se activan estos genes en células sanas, éstas adquieren los rasgos de las células cancerosas. <sup>(1)</sup>

En realidad, los genes del cáncer son versiones alteradas de secuencias de genes normales, *proto-oncogenes*, cuya función principal es estimular el crecimiento de las células. Cuando los proto-oncogenes trabajan en exceso o son suprimidos, entonces se les conoce como oncogenes; una vez transformados, empiezan a producir proteínas (factores del crecimiento), que originan que la célula se divida en exceso. Los *antioncogenes* descubiertos a principios de la década pasada, inhiben la proliferación excesiva de las células en exceso las cuales se transforman en células neoplásicas. Cuando estos genes son destruidos de forma irreversible, el cáncer se desarrolla irremediablemente. <sup>(1)</sup>

Otros factores que se sugiere que pueden ser causantes del cáncer son los virus. A principios del siglo O. Bang y V. Ellerman descubrieron que algunas formas de leucemia en pollos tenían un origen viral. <sup>(6)</sup> Dos años más tarde P. Rous asociaba el Sarcoma de pollo con otro agente infeccioso, un retrovirus, es un virus con ARN en lugar de ADN. <sup>(6)</sup> A pesar de estos hallazgos, no fue sino hasta los años sesenta, cuando los biólogos empezaron a encontrar una clara relación entre retrovirus y algunas formas de cáncer en animales en libertad, como la *leucemia bovina*.

Los virólogos detectaron a un virus asociado a tumores humanos, el virus de Epstein Barr, que infecta los glóbulos blancos y provoca tumores en los tejidos linfoides. <sup>(6)</sup> En 1978, el profesor Robert Gallo, aisló el primer retrovirus humano, el HTLV-I, responsable de la leucemia T en adulto; además se han encontrado otros cuatro virus, el HTLV-II que provoca la leucemia *Hairy cell*, el

del SIDA o HIV-I, asociado al *Sarcoma de Kaposi*, el de la hepatitis B que origina el cáncer del hígado, y los papiloma virus relacionados con el cáncer de cervix uterino y tumor de laringe.

Más del 40 % de todos los pacientes con el virus de Inmunodeficiencia (HIV-I), desarrollan neoplasias malignas, durante el proceso de su enfermedad. La incidencia de linfomas relacionados con SIDA ha sido demostrado por Phida y sus colegas <sup>(18)</sup>, quienes investigaron a un grupo de 116 pacientes, durante un periodo de tres años después de desarrollar los síntomas del virus.

Los cánceres que ocurren en pacientes con SIDA son muy similares a aquellos que desarrollan en pacientes con transplantes de órgano, quienes reciben drogas inmunodepresivas para prevenir el rechazo de órgano transplantado. El primer cáncer detectado es el *sarcoma de Kaposi*, que ocurre 500 veces más que el esperado en la población en general. El segundo cáncer que desarrolla es el linfoma no-Hodgkins en un periodo de latencia de 32 meses. También se han presentado casos con desarrollo de cáncer en vulva y cervix, en un periodo de latencia de 107 meses aproximadamente. <sup>(6)</sup>

Hay otros desórdenes de desregulación inmune que están asociadas al aumento de riesgo de contraer linfomas, como se ha documentado para varias enfermedades autoinmunes tales como el *síndrome de Wiskott'Aldrich*, *ataxia* y otros. <sup>(3)</sup>

También tenemos factores como es el de fumar, lo cual es determinante para el desarrollo del cáncer pulmonar. Otros elementos de los cuales hablan los especialistas son los hábitos alimenticios, así como las fuentes de los nutrientes de a partir de los cuales se preparan. A partir de 1900, la ingesta de grasa se disparó en un 40% a la vez que se redujo más de la mitad el consumo de cereales y verduras integrales no procesadas las cuales son las principales fuentes de fibra. Desde entonces los cánceres de colon, próstata y mama son más frecuentes. En cambio con la aparición de los refrigeradores, las técnicas de ahumado, salado y adobado disminuyeron y se cree que por ello el cáncer de estómago parece decrecer. <sup>(6)</sup>

(5)

Se ha encontrado que los siguientes alimentos pueden aumentar la susceptibilidad al cáncer, como son:

| ALIMENTO          | ORGANO AFECTADO                          |
|-------------------|--|
| Alcohol           | Boca                                     |
| Tabaco            | Pulmón                                   |
| Grasas            | Mama, páncreas, colon, ovario, próstata, |
| Azúcares          | Mama, colon                              |
| Adobados          | Estómago                                 |
| Ahumados          |  |
| Salados           |  |
| Déficit de Vit. C | Faringe                                  |
| Déficit de Vit. A | Esófago                                  |
| Deficit de fibra  | Colon                                    |

(5)

Estos serían los principales factores alimenticios que podrían conducir al desarrollo del cáncer.

## ***1.6 EFECTOS DEL CANCER EN LAS PERSONAS QUE LO PADECEN***

La siguiente pregunta sería: ¿Cuáles son los efectos que las personas con cáncer llegan a padecer?

En el caso de los tumores benignos, al igual que el cáncer, pueden cursar enfermedad clínica importante, incluso la muerte, por los siguientes aspectos: <sup>(15)</sup>

- a) Aparición en un sitio estratégico, (por ejemplo; cerebro, colédoco, uretra, vejiga).
- b) Producción de hormonas o trastornos de la producción de las mismas.

e) Complicaciones como son la hemorragia tumoral o ulceración de la superficie suprayacente con infección secundaria o la torsión del tumor pediculado (como es el caso del tumor del útero, lo que trae como consecuencia un dolor agudo y la urgencia de la cirugía).

Los factores que más afectan al paciente son la rapidez del crecimiento y la capacidad de diseminación.<sup>(15)</sup> Estas variables son modificadas, en parte, por la reacción del huésped al tumor. Los cánceres suelen causar la muerte al producir caquexia; esto es, debilidad, pérdida de peso y adelgazamiento progresivo. El paciente se vuelve susceptible a infecciones como neumonía. Los tumores crecen mientras el huésped cae en inanición. El cáncer tiene la facultad de continuar la síntesis de proteínas al utilizar los aminoácidos liberados por la degradación de proteínas normales, sin embargo, se desconoce la causas de la caquexia, porque como se sabe un feto crece con mayor rapidez que un tumor y no produce caquexia.

Quizá se deban considerar otros aspectos como son los cofactores (activadores depresivos), o se vea afectada la cadena metabólica y aquellos aspectos de orden psicológico.

Se ha observado que muchos de los pacientes presentan altas fiebres, se cree que puede ser una consecuencia del metabolismo tan acelerado del cáncer; también se habla de las fiebres causadas por las infecciones adquiridas durante el desarrollo del cáncer. Lo cierto es que se desconoce el o los factores que la causan.<sup>(15)</sup>

Por lo tanto el cáncer tiene muchas consecuencias que alteran totalmente la vida de quien lo padece, tanto en su estado general como en su estado mental.

## 2. TRATAMIENTOS

Para poder elegir uno o varios tipos de tratamientos es necesario conocer fundamentalmente la histología del tumor así como el grado de evolución. Estos son factores importantes para el pronóstico de la enfermedad.

Las principales terapias más utilizadas en la actualidad son tres:

- a) La cirugía
- b) La radioterapia
- c) La quimioterapia.

La terapia biológica (inmunológica), está tomando cierta fuerza y puede ser la alternativa o contribuir a la remisión total del cáncer.

La cirugía y la radioterapia son tratamientos locales que se conocen por su habilidad de controlar localmente el cáncer, sin embargo, no pueden controlar el cáncer sistémico. Es importante saber que la mayoría de los tratamientos son paliativos o son dirigidos a prolongar la vida sin probabilidad de cura, lo que debe ser considerado tanto por los médicos así como por el paciente. Este finalmente debe decidir si se somete a los tratamientos que se le recomiendan y además debe estar perfectamente enterado de los efectos secundarios que va a padecer.

A continuación se exponen los tratamientos, en casos en los que se considera su aplicación y sus efectos en general.

## 2.1 CIRUGÍA

La cirugía ha sido el tratamiento más antiguo pero en muchas ocasiones ineficiente ya que resultaba en la muerte o la recurrencia de la neoplasia. La muerte sobrevenía como resultado de la cirugía por varias causas como son, la pérdida excesiva de sangre, dificultades por la anestesia e insuficiencia respiratoria. En la actualidad ha mejorado porque se cuenta con transfusiones sanguíneas, el uso de antibióticos, la traqueotomía para prevenir la obstrucción y la descompresión nasogástrica del estómago permitiendo una mayor supervivencia. A pesar de ello, la cirugía es limitada.<sup>(11)</sup>

La cirugía se utiliza en cuatro casos:

- 1) En la biopsia para el diagnóstico histológico.
- 2) En el tratamiento quirúrgico de un tumor.
- 3) El tratamiento de metástasis linfáticas.
- 4) La combinación de varios modos de terapia.

1. Para llevar a cabo cualquier tipo de tratamiento es necesario conocer el diagnóstico histológico, por ejemplo; el cáncer de la próstata no es una enfermedad única ya que cuenta con 10 tipos de cáncer, y todos con un tratamiento distinto. Por lo tanto, la biopsia es un procedimiento de diagnóstico indispensable.<sup>(11)</sup>

Existen varias técnicas para la obtención de biopsias: por citología exfoliativa, biopsia por piquete, por incisión, por excisión, rasurado y aspiración por aguja. Dependerá del sitio del tumor para decidir el método a seguir. Es recomendable que un médico capacitado lleve a cabo esta práctica, ya que si carece del dominio del proceso puede provocar que el cáncer se extienda o la herida se necrose.<sup>(11)</sup>

La biopsia por aguja es la más recomendable porque es más fácil de realizar, tiene pocas complicaciones y hay poca reacción. La desventaja que presenta es que puede dar resultados erróneos si la aguja no alcanza al tumor.

2. La meta de la cirugía es erradicar totalmente el tumor. Las técnicas de la cirugía son similares a la cirugía en general excepto por:

- a) Que no debe haber demasiada sangre en la herida, para permitir una visualización correcta del tumor.
- b) Se debe poner un margen para la incisión donde no haya tumor; este margen lo señala el patólogo y debe considerar que no incluyan tejidos sospechosos. Si el tumor se visualiza perfectamente, no se requiere de márgenes mayores.
- c) Por último y lo más importante, el médico debe ver al tumor como un cuerpo tridimensional para que el procedimiento sea totalmente adecuado.

Para considerar como una opción adecuada la excisión de un tumor, deberá existir un margen adecuado de tejido tumoral, esto es que al retirar el tejido enfermo no se afecten partes importantes de los tejidos sanos adyacentes al mismo. Si no existe este margen se deberán emplear otros tratamientos. Esto también dependerá de si el tumor está diseminado o no, ya que complicaría la cirugía y el restablecimiento del paciente. <sup>(1)</sup>

Se debe considerar durante la operación, la reconstrucción del área dañada. El cirujano trata de erradicar el tumor en su totalidad, mantener la fisiología de los órganos afectados, así como obtener resultados cosméticos, esto es, que no afecten la apariencia del paciente.

Durante la cirugía es conveniente considerar algunos aspectos para prevenir la diseminación del tumor: para ello se usan varias técnicas, como son la irrigación de la herida con soluciones tumo-

ricidas (formaldehído al 0.5% o agua destilada), las cuales lisan cualquier célula residual; evitar el *tocar al tumor*, es otro aspecto, lo que incluye una palpación mínima del tumor, y el ligar previamente las venas y arterias para evitar que las células del tumor se diseminen.<sup>(11)</sup>

Es recomendable cambiar de instrumentos, ya que ha ocurrido que se siembra la neoplasia en otras partes del cuerpo al obtener pedazos de piel para la reconstrucción.<sup>(11)</sup>

Otra forma de diseminación durante la cirugía, es la vía linfática. La excisión del área es inadecuada para el tratamiento de la diseminación perinodal. Por lo que se llevan a cabo excisiones en bloque de los nódulos linfáticos del cuello, axila, áreas pélvicas e inguinales. Sin embargo, este tipo de excisiones se debe de realizar con mucho cuidado, ya que de lo contrario la diseminación será mayor.<sup>(11)</sup>

Por lo general no se recomienda que las metástasis diseminadas sean operadas, salvo algunos casos de metástasis solitarias en cerebro, hepáticas, pulmones o cualquier metástasis aislada, o aquellas múltiples pero con un tiempo de crecimiento lento, metástasis que presentan problemas cosméticos; o aquellas que producen alguna obstrucción y ponen en peligro la vida.<sup>(11)</sup>

La cirugía puede aplicarse con la radioterapia pero sólo en dos casos: En una modalidad de tratamiento previamente planeado, y o como una medida de rescate cuando la cirugía ha sido incompleta o inadecuada. Es frecuente su uso para el control local o cuando hay problemas en la herida.

La quimioterapia no causa mayores problemas en la cirugía y la curación de la herida es normal. Sin embargo, en ocasiones se presentan problemas en la hemostasis en pacientes que son pancitopénicos o trombocitopénicos. En estos casos es recomendable la transfusión de plaquetas, y se debe suspender previamente el tratamiento.<sup>(11)</sup>

El tiempo para decidir si la cirugía es posible depende de si hay o no metástasis y la extensión de éstas, ya que se han presentado casos en el que se opera totalmente ( como el sarcoma de hueso)

y no hay una reducción del cáncer. Como se desconoce el tiempo en que el tumor produce metástasis, es necesario llevar a cabo todo tipo de estudios rápidamente, antes de decidir si se opera o no.

Para considerar la cirugía, se debe tomar en cuenta cuatro factores: a) factores del cáncer, b) factores del paciente, c) equipo y tratamiento, y d) metas del tratamiento. Estos factores consisten en lo siguiente:

a) **Factores del cáncer:** *Localización anatómica;* La cirugía no se puede realizar en nasofaríngeos, la sección del pulmón que involucra aorta, órganos esenciales como es el hígado.

*Tipo histológico;* Los cánceres no operables son los linfomas, por diseminarse con facilidad, las leucemias por tratarse de el tejido sanguíneo (aunque en estos casos se procede a la extracción de la médula ósea y el trasplante de nuevo tejido) y pequeños carcinomas en pulmón ya que se diseminan fácilmente.

*Etapas del tumor;* No se puede operar en pacientes con cáncer diseminado.

*Tamaño;* Los tumores de mayor tamaño responden mejor que los pequeños a la cirugía, ya que la quimioterapia y la radioterapia requieren de gran irrigación para destruir. Los tumores grandes tienen poca irrigación y tienen centros necróticos, por lo que responden mejor a la cirugía.

b) **Factor paciente:** La edad y la salud en general son importantes. Pacientes de mayor edad toleran mejor la cirugía que otros tratamientos. Sin embargo, pacientes con problemas cerebro-vasculares o cardiovasculares o diabetes, son pobres candidatos para la cirugía.

c) **Equipo de tratamiento:** Dependiendo del tipo de paciente y de su enfermedad, se debe considerar el equipo humano necesario para su tratamiento porque

si se carece de ello puede ser contraproducente. Por ejemplo, un paciente con tumor en hueso requiere de un Cirujano Ortopedista Cirujano plástico, radiación y quimioterapia.

d) *Metas de tratamiento:* La meta final es la erradicación del tumor, sin embargo, en muchos casos solo es un paliativo para prolongar la vida.

## 2.2 RADIOTERAPIA

La radiación en oncología es una especialización médica clínica en donde la radiación ionizada es utilizada en pacientes con cáncer u otras enfermedades benignas.<sup>(12)</sup>

El objetivo de la radiación es la erradicación del tumor y la conservación de la función del tejido normal. Al igual que la cirugía, la radiación se emplea para el control local de células tumorales, que implica una evaluación previo del tratamiento.

La aplicación de la radiación se utiliza como un intento para curar a pacientes en quienes no hay evidencias de metástasis. También se emplea como paliativo para los síntomas causados por un tumor primario.

La característica de este tipo de radiación es que causa suficiente reacción como para causar ionización de los átomos en el tejido. Esto resulta en la formación de radicales muy reactivos en un área restringida. Estos cambios son formas de citotoxicidad localizada. La radioterapia no requiere de absorción desde sitios distantes, transporte vía venas, o la vascularización de los tejidos.

Los principales efectos tóxicos se ubican en el sitio irradiado, sin embargo, si llega a afectar otras áreas del cuerpo, estos efectos dependerán de la dosis y el tiempo de su aplicación.

Las ventajas que presenta sobre la cirugía es que permite actuar al tratamiento sobre el tumor preservando la función, la cosmética y la estructura del organismo

En la práctica la radioterapia es muy efectiva cuando el número de células tumorales es limitado. Requiere de bajas dosis para su eliminación y permite la preservación de los tejidos adyacentes no dañados por el tumor.<sup>(12)</sup>

El uso de la radiación que con frecuencia erradica al cáncer también puede ser contraproducente, lo que implica una evaluación previa de los factores. Entre estos factores esta la histología del

tumor, a pesar no predice pobremente su radiosensibilidad. También se debe considerar el sitio y la extensión del tumor, para determinar la efectividad de la radiación.

Además se debe considerar tanto el sitio donde se encuentra ubicado el tumor, como la extensión del mismo para determinar la efectividad de la radiación.

En general se recomienda que la radioterapia contra el cáncer se aplique en pocas dosis, fundamentalmente para causar el menor daño posible al paciente.

### 2.2.1. BASES FISIOLÓGICAS

Las radiaciones ionizantes se caracterizan por el mecanismo de disipación de la energía - ionización de átomos y moléculas en el material absorbente (tejido). Estas radiaciones pueden ser electromagnéticas (rayos X, gammas), corpusculares (electrones, protones, iones pesados, neutrones, partículas alfa); sin importar el origen, el mecanismo biofísico de acción de cualquier tipo de radiación son similares.<sup>(11)</sup>

La absorción física de energía de la radiación es seguida por una serie de eventos radioquímicos en las células y tejidos de los mamíferos, los cuales ocurren dentro de  $10^{-10}$  s. La interacción con el agua resulta en la formación de varios productos tales como radicales libres de hidrógeno, hidroxilos, peróxido de hidrógeno. Ya que estos radicales tienen una corta vida ( $10^{-9}$  a  $10^{-10}$ s) su tiempo de acción es limitado por este tiempo de vida. La presencia de oxígeno puede prolongar el tiempo de vida de más moléculas ionizadas y aumentando hasta un factor de 3 la radiosensibilidad de una célula.<sup>(12)</sup>

Por el contrario, los componentes que contienen sulfhidrilos pueden atrapar a los radicales libres, causando un efecto protector en la célula. Sin embargo existen algunos agentes, particularmente

las pirimidinas halogenadas BUdR y IUdR que pueden aumentar la susceptibilidad del ADN a la radiación pero se requiere de su administración previa y suficiente para que se haya incorporado al ADN.

### *Dosis*

La dosis de radiación puede ser medida con más exactitud que la mayoría de los medicamentos. Esto provee de la oportunidad y la responsabilidad para una aplicación clínica precisa y cuidadosa.

El uso clínico requiere de la medida de la dosis absorbida en el punto anatómico de interés. Desde 1980, la dosis se cuantifica en unidades Gray (Gy).<sup>(12)</sup>

En algunas situaciones, la dosis puede ser medida directamente en el paciente a través del empleo de receptores de tamaño pequeño (cápsulas termo luminiscentes). Sin embargo, en la práctica clínica no se usa la medición directa debido a que la dosimetría previa en cualquier sitio anatómico puede predecirse por medio de datos de dosimetría computarizada.<sup>(12)</sup>

La efectividad por unidad de la dosis de radiación puede variar; por ejemplo, por unidad de dosis, los neutrones son más efectivos que los rayos X, mientras que la efectividad de los rayos X va variando dependiendo en el tamaño de la dosis diaria y el índice de dosis. Así, 1 Gy de neutrones es más letal para las células que 1 Gy de rayos X, y 1 Gy de rayos X dada en coeficiente en una dosis alta, es más letal que 1 Gy de rayos X dados en coeficiente en una dosis baja.

No se puede aplicar una fórmula a todos los tejidos debido a que hay variaciones substanciales en la radiosensibilidad de las células y debido a la cinética de población la cual varía de tejido a tejido y dependiendo del tumor.

### 2.2.2 FORMAS DE APLICACION

#### *Radiación externa*

Con las terapias de radiación actual es posible el desarrollo de equipo capaz de generar altas cantidades de energía, así como de aplicarla con precisión.

Las radiaciones con potencias de megalovoltios (MV) son utilizadas exclusivamente en aplicaciones externas. Este tipo de radiación se genera con la introducción de unidades de cobalto 60, sin embargo, el sistema actualmente más empleado es el acelerador lineal. Las radiaciones más frecuentes son las de rayos X, de electrones, gamma a partir de una máquina de cobalto, o rayos beta de radioisótopos. Otros tipos de radiación tales como protones, neutrones y iones pesados, tienen aplicaciones limitadas y especiales.<sup>(11)</sup>

La penetración del tratamiento aumenta directamente en proporción a la energía del electrón. Esto facilita la aplicación de altas dosis en tumores profundos pero hay otras consideraciones clínicas importantes, como poco daño sobre piel, se reduce la absorción en hueso, y escasa diseminación en los tejidos adyacentes.

Otra ventaja de los aceleradores lineales es que pueden generar electrones. Estas partículas son útiles en ciertos tratamientos porque tienen un alcance finito en tejido con una aguda aplicación sobre algunos milímetros con electrones de baja energía, o sobre algunos centímetros con energías más altas. Esto permite la irradiación de tumores superficiales.

#### *Aplicación intersticial e intracavidad.*

La introducción de la radiación en los tejidos (intersticial) en las cavidades del cuerpo (intracavidad) ha sido posible debido a la generación de isótopos radiactivos en reactores atómicos o ciclotrones (ej. cobalto 60, cesio 137, iridio 192 y yodo 125).<sup>(11)</sup>

Estos isótopos son dirigidos por control remoto de aplicadores preimplantados. Esto tiene varias ventajas, la posición exacta del aplicador se puede observar radiográficamente; los iones son introducidos o extraídos sin que el personal médico sea expuesto; durante procesos largos, los iones pueden ser guardados en contenedores especiales.

Una variación de este concepto es el de mover continuamente el ión por medio de varios tubos aplicadores controlados por computadora, variando la duración y la distribución dentro y alrededor del tumor.

La aplicación de radiación dentro o adyacentes al tumor se conoce como braquiterapia. Generalmente se requiere de un proceso operativo pero tiene la ventaja de concentrar las dosis de radiación en el tumor, la cual suele ser alta.

#### *Aplicación al blanco*

Otro tipo de técnica puede llevar al radioisótopo en contacto con el tumor se ejemplifica con la administración sistémica de yodo 131 al paciente. Esto es logrado, uniendo al isótopo a anticuerpos monoclonales los cuales buscan los antígenos tumorales. <sup>(11)</sup>

#### *Aplicación adyacente*

La aplicación de radiación en todo el cuerpo desde una fuente externa como en el tratamiento sistémico de linfomas y leucemias y como método en la erradicación de cáncer en médula ósea previamente al trasplante de la médula ósea. Recientemente se combina con la quimioterapia para un tratamiento efectivo en pacientes con alto riesgo de metástasis.

### 2.2.3. COMO ACTUA LA RADIOTERAPIA SOBRE EL TUMOR

La radiosensibilidad es una medida de la susceptibilidad de las células por lo cual se les causa lesiones a consecuencia de las radiaciones ionizantes. La lesión puede ser letal al interrumpirse la capacidad de las células de reproducirse indefinidamente (muerte reproductiva), o causando la degeneración estructural independientemente de la fase del ciclo celular en que se encuentre (muerte interfásica), conocida como apoptosis.\*

La respuesta del tumor a la radiación depende no sólo de la destrucción de las células tumorales, sino que además depende de la velocidad a la que mueren y son retiradas. Ya que la mayoría de las células irradiadas mueren como resultado por las lesiones causadas al DNA y hay interrupción para su reproducción, la velocidad a la cual mueren reflejan su actividad de división; el tejido normal, con una velocidad de proliferación alta, muestran una respuesta temprana, mientras que tejidos normales pueden no manifestar lesión alguna durante meses o años.<sup>(11)</sup>

Los tumores muestran diferentes velocidades de respuesta, sin embargo, la mayoría retroceden después de varias semanas después de aplicárseles el tratamiento. Algunos tumores que presentan su ciclo de reproducción muy lenta, pueden no manifestar un daño letal durante meses o años. Hay tumores con gran cantidad de materia inerte intracelular por lo que no pueden presentar regresión aunque son permanentemente controlados.<sup>(11)</sup>

Suponiendo que el tumor no ha diseminado hacia otros órganos, la radiocurabilidad depende del tamaño, la localización del tumor y su histología, más que de su velocidad de regresión durante el tratamiento.

La radioterapia que tiene como finalidad la curación, se acostumbra aplicar bajo ciertos esquemas dependiendo del cáncer a tratar. Para ello se aplican en fracción de 2 Gy por día para llegar a un total de 30 Gy (como es el caso de los seminomas), 40 Gy (para el linfoma de Hodgkin) etc.<sup>(12)</sup>

\*Ver glosario

En el caso de tratamiento con fines paliativos, se aplican tratamientos a altas dosis en tiempos más largos (ej. 3 Gy en 10 días, para un total de 30 Gy).

Existen cuatro diferencias entre las respuestas del tumor y de un tejido normal a la radioterapia:<sup>(11)</sup>

- a) La reparación de la lesión celular.
- b) La repoblación de las células sobrevivientes.
- c) La redistribución de las células en ciclo de división.
- d) Y la reoxigenación de las células tumorales.

a) *Reparación de las lesiones celulares.* Cuando un tejido es expuesto a bajas dosis, la mayoría de las células muertas resulta de la lesión causada de una aplicación. Si se dan dosis más altas, la contribución de la interacción de las lesiones subletales (lesión tipo- $\beta$ ) aumenta, lo cual es un mecanismo más efectivo pero daña a las células de los tejidos normales con respuesta lenta, más que dañar a las células tumorales. ya que la lesión del tipo- $\beta$  puede ser reparada, el empleo de pequeñas dosis minimiza las lesiones causando poco impacto en la respuesta del tumor. Por ejemplo, de una dosis total de 24 Gy dada con una frecuencia de 6 Gy es equivalente a 24 Gy dada con una frecuencia de 2 Gy en un tejido normal de respuesta lenta, mientras que para el tumor no hay mucha diferencia ya sea que se le aplique una dosis de 6 Gy o de 2 Gy. Esto permite que el tejido normal se vea menos dañado, mientras que las dosis totales son mayores y así se logra resultados más eficaces contra el tumor.

b) *Redistribución de las células sobrevivientes en el ciclo celular.* Las células de los mamilos varían en su radiosensibilidad a medida que progresan en su división mitótica. Las células más resistentes son las que se encuentran en la fase G<sub>1</sub> y S, en cambio las células más susceptibles son aquellas que se encuentran en la fase G<sub>2</sub> y Mitosis. Cada aplicación diaria mata a las células que se encontraban en proceso de división, aquellas más resistentes se redistribuyen y se dividen.

Estas células sufren el efecto de radiosensibilización, lo cual es favorable para la siguiente aplicación de radiación que será durante las siguientes 24 horas.

Esta radiosensibilidad no ocurre en tejidos normales de baja proliferación. Por lo tanto, la aplicación de bajas dosis daña al tumor y no al tejido normal.

*c) Reoxigenación.* Es común que los tumores al dejar su zona vascularizada se vuelvan hipóxicos. Las células hipóxicas son varias veces más resistentes al tratamiento (2.5 a 3 veces) que las células normales, incluso cuando el nivel de hipoxia es compatible con la viabilidad.

Con altas dosis, una pequeña porción de células hipóxicas puede limitar la curabilidad, ya que las células normales son esterilizadas dejando una zona de células radioresistentes.

Durante la aplicación de bajas dosis, una fracción de las células tumorales, permanecen hipóxicas y pronto dominan, por lo que a varios días del tratamiento, el tumor se vuelve de 2.5 a 3 veces más resistente. Sin embargo, con las dosis pequeñas y repetidas las células que requieren de oxígeno mueren, permitiendo el acceso del oxígeno a las células hipóxicas, haciendo que el porcentaje de las células hipóxicas permanezca bajo y estas puedan ejercer poca influencia en la respuesta general a las dosis bajas y repetidas.

*d) Repoblación.* La repoblación de las células sobrevivientes de los tejidos normales con una rápida división celular, es esencial para la tolerancia a altas dosis de radiación. En cambio, esta lentitud de crecimiento es una limitante en los tejidos de lenta reproducción.

No hay evidencias extensivas de que ocurra una respuesta de crecimiento acelerado de la mayoría de los tumores. Este desarrollo del tumor es menos eficiente que la regeneración de los tejidos normales.

Ya que no hay ganancias en tejidos de lento crecimiento, el régimen óptimo de tratamiento es el de dosis tolerables (pequeñas dosis frecuentes, sumando finalmente dosis altas) dañando lo más posible al tumor.

#### 2.2.4 EFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES

Los efectos físicos y químicos secundarios se pueden observar de inmediato ( $10^{-12}$  s) mientras que los efectos biológicos se pueden reconocer en segundos (daño en el sistema nervioso central), a horas (nauseas y vómito), hasta días (eritema dérmica), semanas (supresión hematopoyética, descamación), años (mielitis, fibrosis), décadas (carcinogénesis), a generaciones (cambios mutagénicos). Estos efectos son directamente proporcionales a las dosis.<sup>(11)</sup>

A continuación se mencionan los efectos secundarios según los órganos que afecta:

| ÓRGANO      | LESIÓN                   |
|-------------|--------------------------|
| Médula ósea | Pancitopenia, aplasia    |
| Hígado      | Hepatitis                |
| Estómago    | Úlcera, hemorragia       |
| Intestino   | Úlcera, perforación      |
| Recto       | Estrechamiento, úlcera   |
| Cerebro     | Infarto, necrosis        |
| Corazón     | Pericarditis             |
| Pulmón      | Neumonía aguda y crónica |
| Riñón       | Nefrosclerosis           |
| Feto        | Muerte                   |
| Vejiga      | Contracción              |

|                 |                   |
|-----------------|-------------------|
| Testículo       | Esterilización    |
| Ovarios         | Esterilización    |
| Ojos            | Cataratas         |
| Vagina          | Úlcera, fístula   |
| Mamas (niñas)   | No desarrollan    |
| Mamas (adultas) | Atrofia, necrosis |

El arte de la radiación en oncología radica en determinar el riesgo y los beneficios para cada paciente, y una buena planeación para lograr las metas.

Según algunos especialistas, los mayores efectos inmediatos de la radiación se limitan a la zona irradiada, aunque puede haber respuestas similares a las que se presentan con la quimioterapia, algunos de ellos serían la alopecia, náuseas y vómito.

### 2.2.5. TRATAMIENTOS COMBINADOS

La radioterapia se puede combinar con cualquiera de los otros tratamientos. En el caso de la radiación-cirugía, se puede aplicar antes o después de la cirugía, esto depende de los objetivos del tratamiento, la decisión y experiencia del médico. Los intervalos en los tratamientos dependerán de la extensión de la cirugía, las estructuras anatómicas involucradas, el volumen del tejido a irradiarse y de la dosis de la irradiación.

El uso de la combinación de radiación con quimioterapia ha aumentado notablemente en los últimos años. Se ha observado, que algunos agentes químicos pueden contribuir con la radioterapia aumentando la respuesta del tumor a éste último tratamiento. Así la radioterapia es aplicada a cánceres que ya presentan metástasis.<sup>(11)</sup>

## 2.3 QUIMIOTERAPIA

Es axiomático que el cáncer sistémico debe tratarse sistémicamente. Existen dos tipos de tratamientos sistémicos: la quimioterapia y el biológico. Dentro de la quimioterapia tenemos a las drogas citotóxicas y las hormonas.<sup>(11)</sup>

Según algunos autores, los antineoplásicos son más tóxicos para las células malignas que para las células normales, por lo que se dice que exhiben *toxicidad selectiva*.

Pueden inducir la muerte celular por varios mecanismos que aún se desconocen (como la citotoxicidad); suprimiendo a las células cancerosas en lapsos no definidos (efecto citostático), y rara vez pueden inducir la diferenciación celular.

El tejido maligno se compone principalmente de células en división que están sintetizando ADN, por lo que requieren una buena cantidad de energía para llevar a cabo sus síntesis. Esto también ocurre con el tejido fetal, así como los tejidos que se regeneran rápidamente como son hueso, médula ósea, gastrointestinal, epitelio y cabello. Por lo tanto, este tipo de tejidos se ven afectados por los tratamientos que se aplican para atacar a las células cancerosas.<sup>(11)</sup>

Se considera que los fármacos más útiles son los que actúan sobre las enzimas importantes para la síntesis del ADN o su función. Esto conduce a la muerte celular que se puede presentar como necrosis o nos conduce a la apoptosis.

Los agentes quimioterapéuticos son clasificados por grupos que reflejan el origen de la droga o por el efecto predominante de acción. Las clases mayoritarias incluyen a los agentes alquilantes, antibióticos antitumorales, alcaloides de plantas, antimetabolitos, hormonas, antagonistas hormonales y una variedad de agentes misceláneos. De ellos se hablará más adelante<sup>(11)</sup>

Es de importancia el considerar los factores que alteran la concentración sobre el tiempo de un fármaco así como la actividad de sus metabolitos en el sitio de acción. Estos factores son: la dosis

de la droga, la ruta de administración y la absorción, transporte y biodistribución, biotransformación (metabolismo), excreción e interacción entre drogas.<sup>(11)</sup>

a) *Dosis*: La dosis es determinada con base en el límite que soporte el o los órganos blancos. También se determina en función del área corporal más que en función del peso, aunque en esto hay mucha controversia, entre los investigadores y los médicos en el momento de su aplicación. Según Hryniuk<sup>(12)</sup>, la “*intensidad de dosis es la cantidad de cada droga dada por unidad de tiempo (mg/m<sup>2</sup>/semana), sin importar la fecha dada*”. Esto es, que el protocolo de la administración de la droga no es crítico y que la dosis máxima tolerada es la mejor dosis.

b) *Ruta de administración*: La quimioterapia se puede administrar vía oral, intravenosa, intramuscular o intraarterial. Se puede aplicar localmente (como en la piel), o se instala en otras zonas como espacio de la pleura, vejiga, cavidad abdominal, o líquido cerebro espinal. En éste último caso, no todos los agentes son aplicables, como es el caso de la Vincristina y la Daunorubicina los cuales llegan a ser letales.<sup>(11)</sup>

c) *Distribución y transporte*: Una vez administrado el tratamiento, puede absorberse o unirse a la albúmina del suero u otros componentes sanguíneos. En algunos casos la dosis se acumula en áreas con grasas; en otros la droga es excluida por factores que influyen en la distribución incluyendo el fluido de sangre en el tumor.

Hay casos en el que el tumor se encuentra en un área inaccesible a la droga, este fenómeno se le conoce como “*efecto santuario*”. En la actualidad se buscan técnicas para incrementar el depósito de los agentes antitumorales en el tumor como son la Hipertermia, y el uso de vehículos como liposomas, microesferas de albúmina magnética, eritrocitos, ADN, proteínas no específicas y anticuerpos monoclonales.<sup>(11)</sup>

d) *Biotransformación*: El metabolismo de las drogas es de suma importancia, porque existen drogas que están inactivas antes de administrarlas, y requieren de una biotransformación para adquirir

una forma activa. Por el contrario, hay medicamentos que actúan cuando se les aplica directamente en la zona dañada.

*e) Excreción:* Las rutas de excreción más comunes son el hígado y los riñones. El éxito de la quimioterapia depende en gran medida de este factor, y es fundamental que estos órganos no presenten anomalías, porque de lo contrario pueden presentarse intoxicaciones generalizadas. El problema está en que estos órganos pueden ser dañados por los tratamientos.

*f) Interacción entre drogas:* La respuesta a la interacción es muy variada, así como existen drogas muy reactivas, hay otras que se inactivan. Sin embargo, la interacción de los tratamientos puede reducir la resistencia de los tumores lo que aún está en investigación.

(11)

Las interacciones pueden ocurrir por una variedad de mecanismos, los cuales son enlistados aquí.

1. Interacción directa física o química.
2. Interacción durante la absorción intestinal.
3. Interacción durante el transporte sanguíneo.
4. Interacción por un metabolismo acelerado o inhibido.
5. Interacción en la célula receptora.
6. Por un balance alterado de ácido-base que produciría cambios en la distribución de la droga y la excreción renal.
7. Alteración de la función renal o hepática que influye en su excreción.
8. Alteraciones en las membranas o en los mecanismos del transporte intracelular.
9. Alteración en las rutas bioquímicas y la resistencia a la droga.

### 2.3.1. TOXICIDAD

La quimioterapia en muchas ocasiones se ve limitada por las reacciones tóxicas. Estos efectos se ven reflejados en los siguientes tejidos:

- Hematológico* Causan neutropenia con la consecuencia de infecciones, trombocitopenia que tiene como consecuencia los sangrados. También dañan la función de los leucocitos polimorfonucleares y la supresión de médula ósea.
- Gastrointestinal* Los efectos más severos son las náuseas y vómito lo que hace que en muchas ocasiones los pacientes desistan del tratamiento. Mucositis (inflamación de las mucosas), diarrea y constipación.
- Inmunosupresión.* Los antineoplásicos más comunes son capaces de suprimir la inmunidad celular así como humoral. Sin embargo, esta respuesta varía enormemente dependiendo de la dosis, el tiempo de administración y si es usada sola o con otros medicamentos. Este efecto no se prolonga más allá del tiempo activo de la droga.
- Reacción dermatológica.* La respuesta más severa es la necrosis causada por la extravasación, alopecia y reacciones alérgicas, de hipersensibilidad. Las respuestas menos severas incluyen cambios en la pigmentación, fotosensibilidad, pérdida de uñas, foliculitis y recaídas por radiación solar.
- Reacciones de Hipersensibilidad* La forma más seria es la anafilaxis, otros efectos son las reacciones severas, reacción hiperpiréxica, eritema con vasculitis, síndrome de fiebre, sufusión conjuntival y erupción maculopopular.
- Toxicidad Hepática* No es un problema común pero cuando ocurre es muy serio. Los efectos son: elevación de las enzimas transaminasas; fibrosis y cirrosis colestasis y necrosis hepática. Se ha observado que se produce necrosis hepática que puede tener como consecuencia un desenlace fatal. Esto es frecuente observarlo como consecuencia de altas dosis

de quimioterapia seguida de una anestesia de haloalcanos especialmente con el uso de altas dosis de Metotrexato.

También se presenta la enfermedad venooclusiva con síntomas similares al Síndrome de Chaire, lo cual resulta en muchos casos, en la muerte.

*Toxicidad pancreática.* La pancreatitis aguda es una complicación que se ha encontrado en algunos tratamientos. También se ha descrito como un síndrome de la lisis tumoral en los linfomas.

*Toxicidad pulmonar.* La forma más común es la fibrosis pulmonar en casos raros se ha requerido de trasplante.

*Toxicidad cardíaca.* Algunos tratamientos pueden causar daño al corazón como angina, disfunción ventricular izquierdo y otras anomalías poco frecuentes.

*Toxicidad genitourinario* Entre los efectos conocidos, esta la cistitis hemorrágica, los riñones pueden ser dañados, nefropatía por ácido úrico. La interacción de algunas drogas causan disfunción renal aumentando la toxicidad.

*Neurotoxicidad* Muchos pacientes, si no es que la mayoría, desarrollan problemas neurológicos ya sea por el cáncer o por el tratamiento. Las formas de neurotoxicidad son las siguientes: 1) Aracnoiditis, mielopatía o encefalopatía, 2) encefalitis crónica y el síndrome de somnolencia, 3) encefalitis aguda, 4) neuropatías periféricas, 5) síndrome agudo cerebral o ataxia, y 6) formas misceláneas. También puede haber alteración de sensibilidad a los sabores y a los olores.

*Toxicidad ocular* La visión se ve afectada de diversas formas como son, vista borrosa, cataratas, daño de la retina, daño del nervio óptico y conjuntivitis.

*Disfunciones de gónadas* Algunos pueden causar azoospermia y amenorrea. Pueden ocurrir varios grados de disfunciones pero causados por el cáncer mismo. La reversibilidad de las disfunciones varía de acuerdo a la edad del paciente y el tipo de quimioterapia. Para la mayoría de los adultos,

hay mucha variación en la fertilidad, los niños parecen ser más tolerantes al tratamiento.

*Tumores secundarios* Muchos de los agentes antineoplásicos son mutagénicos así como teratogénicos. Estos efectos se observan como leucemia retardada en pacientes tratados con agentes alquilantes polifuncionales e inhibidores de la topoisomerasa II. También se ha visto en algunos casos, que producen linfoma no-Hodkins y tumores sólidos después de tratamiento contra el linfoma de Hodgkins. Estos efectos están causados por preocupación ya que afecta a aquellos que tienen contacto con los tratamientos.

*Complicaciones miscelíneas* Entre estos efectos están las mialgias así como las altralgias (reumatismo), las cuales son un proceso que se autolimita. Problemas de electrolitos, metabolismo de glucosa, insuficiencia renal, fiebre, necrosis aséptica de la cabeza de la femoral, necrosis y supresión del crecimiento son algunos ejemplos raros, vistos con algunas drogas.

*Toxicidad retardada* Se ha encontrado que el 40% de entre 7,800 niños curados de cáncer desarrollan efectos adversos por la quimioterapia. La forma más seria es el desarrollo de una nueva neoplasia, problemas cardíacos, problemas de aprendizaje y desordenes de fertilidad. En el caso de los neoplasias desarrolladas son, el cáncer testicular, rabdomiosarcoma paratesticular, y leucemia linfoblástica en niños.

### 2.3.2 CONDICIONES PARA EL USO DE LA QUIMIOTERAPIA <sup>(11)</sup>

Estas son las condiciones para poder emplear la quimioterapia:

1. Emplear quimioterapéuticos solo cuando el diagnóstico del tumor ha sido establecido histológicamente.

2. Determinar si se conoce la respuesta del tumor al tratamiento elegido en un porcentaje razonable de pacientes o si puede ser útil para la aplicación de la cirugía o la radioterapia para el manejo o la cura de la enfermedad.
3. Para los pacientes con metástasis seguir los marcadores del tumor para determinar si hay una respuesta al tratamiento.
4. No se debe emplear la quimioterapia a menos que se tenga las posibilidades adecuadas y la cooperación del paciente.

Se debe considerar lo siguiente: nunca tratar a un "paciente a ciegas", sin un diagnóstico del tejido lo cual puede tener consecuencias graves. Un ejemplo de una situación en la que se puede estar tentado a la aplicación del tratamiento, es cuando se presenta un paciente con fiebre, pérdida de peso, síntomas constitucionales con un curso de la enfermedad en remisión, por lo que se sospeche que se trata de un linfoma. Sin embargo, el paciente puede tener tuberculosis, una infección oculta fúngica o un carcinoma.

El criterio más importante para el uso clínico de la quimioterapia es el de ver el beneficio con anticipación. En algunos pacientes la quimioterapia es aplicada con intenciones curativas, incluso cuando el cáncer está extendido. En otros casos, la quimioterapia es dada para curar junto con otros tratamientos.

Para la mayoría de los pacientes, el papel de la quimioterapia es solamente paliativa, aunque puede prolongar la vida así como controlar los síntomas. Y finalmente, para otro gran grupo la quimioterapia tiene poco valor; cuando es dada con la esperanza de beneficiar al paciente, a sabiendas de que no hay datos que apoyen que el uso de la quimioterapia sea adecuado. Para un último grupo, hay quienes sugieren que se les aplique la quimioterapia en investigación.

Como éstos fármacos son muy tóxicos, es importante tener en observación constante los marcadores de respuesta en los pacientes con metástasis.<sup>(5)</sup> Entre estos marcadores está la reducción del tamaño, la desaparición de la hipercalcemia, desaparición de la para-proteína en el suero, el retorno de la médula ósea a la normalidad, la desaparición de un marcador tumoral como es la alfa-feto

proteína, la beta-gonadotropina coriónica, o el antígeno carcinoembrionario. El marcador más importante es el tamaño del tumor.

Debido al pequeño margen de seguridad, la quimioterapia no debe aplicarse a menos que el especialista este preparado para monitorear las toxicidades potenciales en los tejidos normales. Esto incluye las visitas frecuentes, exámenes físicos con especial atención en la piel y membranas mucosas, cuantificación de glóbulos blancos así como de plaquetas. También se debe informar con la verdad al paciente con respecto al riesgo y los beneficios del tratamiento.

Por lo anterior, se puede resumir que para decidir si es posible aplicar el tratamiento se debe tomar en cuenta la edad, el estado nutricional, la cuenta sanguínea, la reserva de médula ósea, la función hepática y renal, así como la condición general del paciente.<sup>(11)</sup>

Por desgracia, no todos los medicamentos son igualmente efectivos a lo largo del ciclo de división celular, las sustancias que alteran la síntesis del ADN, como son los antimetabolitos (Metotrexato, 6-mercaptopurina) actúan sobre la división celular y no sobre las células en reposo. Tales agentes son activos en procesos de alta velocidad de proliferación celular, como las leucemias agudas y poco eficaces en los tumores de proliferación lenta, como son las leucemias crónicas y muchos tumores "sólidos". Los agentes alquilantes (Mostaza nitrogenada, Clorambucilo) son ejemplos de sustancias activas en algunos tumores de crecimiento relativamente lento.<sup>(10)</sup>

### 2.3.3 ALGUNOS AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS EMPLEADOS ACTUALMENTE<sup>(10)</sup>

Los compuestos citotóxicos actúan de la siguiente manera:

- 1) Interrumpen la síntesis del ADN.
- 2) Se combinan con las macromoléculas de las mismas.

Los agentes quimioterapéuticos están clasificados en los siguientes grupos: Alquilantes, antimetabolitos, los modificadores biológicos, hormonas, varios con diversas características, productos naturales dentro de los cuales tenemos a los alcaloides, antibióticos y enzimas.<sup>(10)</sup>

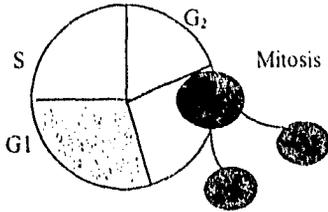
Para el empleo apropiado de los agentes antineoplásicos, resulta esencial el conocimiento de la cinética del ciclo celular. Muchos de los agentes citotóxicos más potentes actúan en fases específicas del ciclo celular y en consecuencia solo tienen actividad contra células que están en proceso de división.

Las neoplasias humanas que son más susceptibles al tratamiento quimioterapéutico son aquellas que tienen una gran actividad de crecimiento, es decir, un alto porcentaje de células en división. Por lo tanto, los tejidos normales que proliferan rápidamente (médula ósea, folículos pilosos y epitelio intestinal) pueden ser dañados por estos tratamientos y esta toxicidad con frecuencia limita el empleo de los fármacos. Por otra parte, los tumores de crecimiento lento (por ejemplo, carcinoma de colon o pulmón) con frecuencia no responden a las drogas citotóxicas.<sup>(10)</sup>

Aunque existen diferencias en la duración del ciclo celular, entre células de distinto tipo, todas las células presentan un patrón similar durante el proceso de división. Esto se puede caracterizar de la siguiente manera:

- a) Existe una fase de presíntesis, donde se sintetiza ARN y proteínas (conocida como G<sub>1</sub>), donde G= gap que quiere decir intervalo.
- b) Se produce la síntesis del ADN (S).
- c) Al terminar la síntesis del ADN le sigue un intervalo, la fase postsíntesis (G<sub>2</sub>).
- d) Le sigue la mitosis (M); la célula, que contiene un complemento doble de ADN, se divide en dos células hijas

A continuación se muestra un esquema del ciclo celular aquí mencionado:

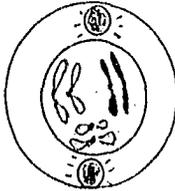


CICLO CELULAR

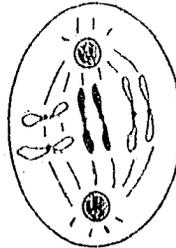
MITOSIS



A



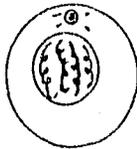
B



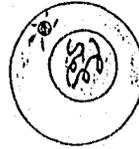
C



D



E



F

A) Fin de la interfase -los cromosomas no están enrollados. B) PROFASE- se ven los cromosomas; cada uno está dividido longitudinalmente en cromátidas idénticas, unidos a nivel de los cinetócoros. C) METAFASE- los cromosomas se disponen en el plano ecuatorial del uso. Se fijan a éste por los cinetócoros. D) TELOFASE- ha terminado la migración de los cromosomas. E) Dos células hijas en la etapa G<sub>1</sub> de la interfase.

Cada una de ellas puede volver inmediatamente a entrar en el ciclo celular o pasar a un estadio no proliferativo conocido como  $G_0$ . Muchas células especialmente la de los tumores de crecimiento lento, pueden permanecer en el estadio  $G_0$  por periodos prolongados sólo para ser nuevamente reclutadas mucho más tarde en el ciclo de división.

La mayoría de los agentes antineoplásicos actúan específicamente en los procesos de síntesis del ADN, en su transcripción o la función de replicación (en la fase de mitosis), por lo tanto, a lo que se refiere al ciclo celular en específico. Algunos agentes pueden actuar sobre varios o sobre todos los estadios del ciclo celular, aunque no sean específicos del ciclo celular, sus efectos citotóxicos pueden ser dependientes de la proliferación.<sup>(10)</sup>

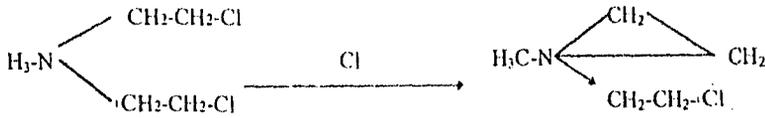
### ● AGENTES ALQUILANTES

Las acciones farmacológicas de algunos grupos de agentes alquilantes serán descritos en conjunto.<sup>(10)</sup> Aunque existen muchas semejanzas entre los compuestos, también son evidentes algunas diferencias notables.

Las actividades farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son los que perturban los mecanismos fundamentales relacionados con el crecimiento, la actividad mitótica, la diferenciación y la función celular. La capacidad de estas drogas para interferir con la mitosis normal y con la división celular en los tejidos de rápida proliferación, ha proporcionado las bases de sus aplicaciones terapéuticas y muchas de sus propiedades tóxicas. Mientras que ciertos agentes alquilantes pueden producir efectos nocivos sobre tejidos con índices mitóticos normalmente bajos - hígado, riñón, y linfocitos maduros- resultan claramente más citotóxicos para tejidos con proliferación rápida donde una gran proporción de células se encuentra en división.<sup>(10)</sup>

Los agentes alquilantes son compuestos sumamente reactivos que tienen la habilidad de sustituir grupos alquilo ( $R-CH_2-CH_2^+$ ), por los átomos de hidrógeno de ciertos compuestos. En la

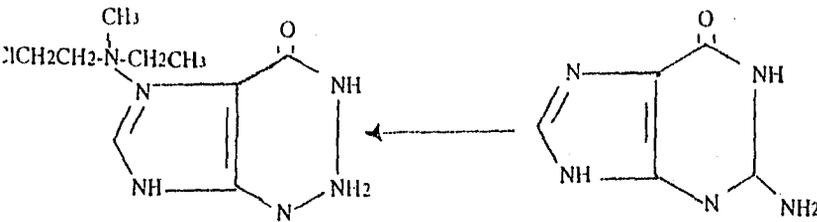
mayoría de los casos, esto conduce a la formación de un ion intermedio, como es el caso de la mostaza nitrogenada, la cual se muestra en el siguiente esquema:



Mostaza Nitrogenada

Intermediario reactivo

+



Guanina Alquilada

Guanina

Aunque muchos compuestos celulares pueden ser alquilados de esta forma, la alquilación del ácido nucleico ADN es la acción citotóxica que nos interesa. La alquilación produce el rompimiento de la molécula de ADN, un enlace cruzado de sus dos cadenas, enlace cruzado entre la misma cadena o varias combinaciones de estos efectos, lo que interfiere con la replicación del ADN y su transcripción al ARN. Se logra rompimientos similares con la radiación, por lo que a algunos agentes alquilantes se les dice que son radiomiméticos. Estos agentes son altamente mutagénicos, teratogénicos y potencialmente carcinogénicos.<sup>(10)</sup>

Las drogas alquilantes, aunque dependen de la proliferación, no son específicas del ciclo celular y las drogas pueden actuar sobre las células en cualquiera de las etapas del ciclo. Sin embargo, la

toxicidad generalmente se expresa cuando la célula entra en la fase S y su progresión en el ciclo es bloqueada en la fase premitótica G<sub>2</sub>.

Los tejidos más afectados son el hematopoyético y el epitelial. Como ejemplo tenemos el caso de la mostaza nitrogenada, donde se ha encontrado que en las primeras 8 horas de la administración de una dosis subletal, puede producirse el cese de la mitosis y la desintegración de los elementos figurados en la médula ósea y los tejidos linfoides. En animales se ha observado que la administración parenteral de una dosis letal puede producir daño en la mucosa intestinal, hay detención de la mitosis, hipertrofia celular, piconosis, desintegración y descamación del epitelio.

Los agentes alquilantes más empleados son:<sup>[4, 10]</sup>

- a) Mostaza Nitrogenada; dentro de estas tenemos el Mecloretamina, la Ciclofosfámid y Fosfámid, Merfalan, Clorambucilo.
- b) *Etileniminas y metilmelaminas*; las cuales son, el Hexametilmelamina, y la Tiotepa (estreptozotocina).
- c) *Alquilsulfonados*; son el Busulfán, Carmustina, y la Lomustina.
- d) *Nitrosureas*; están la Semustina, y la Estreptozocina.
- e) *Triacenos*; tenemos la Dacarbazina.

Cada uno de estos fármacos presentan diferentes tipos de efectos secundarios, los cuales dependerán además del paciente y de la dosis aplicada, por lo que se puede generalizar con los siguientes: depresión de médula ósea hematopoyética, alopecia, anorexia, náuseas, vómito, cistitis hemorrágica, amenorrea, azoospermia, hiperpigmentación cutánea, necrosis tisular por extravasación en el momento de la aplicación.<sup>[4, 10]</sup>

## ● ANTIMETABOLITOS

Cada uno de los antimetabolitos presentan características muy particulares que sería muy extenso mencionarlas, por lo que a continuación se resumen los aspectos más importantes. <sup>(10)</sup>

Entre los antimetabolitos tenemos:

- a) *Análogos del ácido fólico*; el Metotrexato.
- b) *Análogos de la pirimidina*; el Fluorouracilo, el Fluxiuridina, y la Citarabina.
- c) *Análogos de la purina e inhibidores relacionados* la Mercaptopurina, y la Tioguanina y la Pentostatina.

Se incorporan en los procesos específicos de síntesis del ADN (fase S) reemplazando ciertos compuestos para la función celular e impiden la síntesis del ADN de las estructuras en crecimiento de los tumores. El Metotrexato inhibe la formación del tetrahidrofolato reductasa y del ácido fólico. La 6-Mercaptopurina es antagonista de las bases púricas y se incorpora al ARN y al ADN en la fase S del ciclo celular e impide la división celular. El fluorouracilo y el arabinósido de citosina al incorporarse al ARN inhiben la actividad enzimática biosintética indispensable para la viabilidad y la función celular.

Los principales efectos secundarios causados por estos fármacos son la depresión de médula ósea (leucopenia, trombocitopenia, anemia); hiperpigmentación dérmica, síntomas cerebelosos (con fluorouracilo), náuseas, vómito, toxicidad pulmonar (metotrexato), hepatopatía (metotrexato).

En el caso de los antagonistas del folato se ha encontrado que son inhibidores potentes de las reacciones inmunes mediadas por células y han sido empleados como agentes inmunosupresores como en el tratamiento de artritis reumatoidea y granulomatosis. El ácido fólico es un factor esencial de la dieta del que derivan una serie de cofactores del tetrahidrofolato, que proporcionan los grupos monocarboxílicos para la síntesis de los precursores del ADN y del ARN. <sup>(10)</sup>

Los análogos de la pirimidinas inhiben la biosíntesis de los nucleótidos de pirimidina y/o mimetizan a estos metabolitos naturales en un grado tal que interfieren con funciones vitales de las células, como la síntesis de ácidos nucleicos. Los análogos de la desoxicitidina y la timidina se han sintetizado como inhibidores de la síntesis del ADN y un análogo del uracilo, el 5- fluorouracilo es un inhibidor efectivo tanto de la función del ARN como de la síntesis del timidilato. Los fármacos que pertenecen a este grupo, se emplean en el tratamiento de una variedad de afecciones que incluyen además de las enfermedades neoplásicas, la psoriasis e infecciones causadas por hongos y por virus que contienen ADN.<sup>(4, 10)</sup>

En sistemas experimentales se ha encontrado que los análogos de la purina, inhiben la adenosina desaminasa produciendo efectos sinérgicos notables en combinación con varios análogos de la adenosina, además presentan propiedades importantes como agentes inmunosupresores.<sup>(10)</sup>

Los principales efectos secundarios causados por estos fármacos son la depresión de médula ósea (leucopenia, trombocitopenia, anemia), hiperpigmentación dérmica, síntomas cerebelosos (con fluorouracilo), náuseas, vómito, toxicidad pulmonar (metotrexato), hepatopatía (metotrexato).<sup>(4)</sup>

## ● PRODUCTOS NATURALES

Dentro de los productos naturales tenemos una variedad de compuestos que por su clasificación requieren de un análisis por separado.<sup>(10)</sup>

Entre los productos naturales que en la actualidad son empleados están:<sup>(4, 10)</sup>

- a) *Alcaloides de la vinca*: Vinblastina, Vincristina.
- b) *Epipodofilotoxinas*: Etopósido, Tempósido.
- c) *Antibióticos*: Dactomicinas (actinomicina D), Daunorrubicina (daunorrubicina; rubidomicina), Doxorrubicina, bleomicina, Picamicina (mitramicina), Mitomicina (mitomicina C).
- d) *Enzimas*: L-Asparraginasa

e) *Modificadores de la respuesta biológica*: Interferón alfa.

a). *ALCALOIDES DE LA VINCA*

Los alcaloides de la vinca, derivan de una planta (*Viuca roseo*), los cuales actúan específicamente al bloquear la mitosis y producen detención en la metafase. Se une en forma específica a la tubulina y de esta manera detienen la polimerización de las proteínas en los microtúbulos.<sup>(10)</sup>

A pesar de sus efectos antiproliferativos tanto la vincristina como la vinblastina presentan patrones diferentes de toxicidad sobre el paciente. La vinblastina es un mielosupresor poderoso y produce ulceraciones epiteliales. La vincristina posee una toxicidad relativamente baja para las células normales de la médula y las células epiteliales, sin embargo, es capaz de producir la caída del pelo. Aún se desconocen los mecanismos de acción y el por qué de la diferencia en sus toxicidades.

Sus efectos secundarios son: neurotoxicidad; la vinblastina es mielotóxica, mientras que la vincristina no lo es.<sup>(4, 10)</sup>

b). *EPIPODOFILOTOXINAS*<sup>(4, 10)</sup>

La Podofilotoxina es extraída del podófilo (manzana de mayo) de donde se han obtenido glucósidos sintéticos que muestran una actividad terapéutica importante sobre distintas neoplasias humanas, incluyendo los carcinomas de células pequeñas del pulmón, tumores testiculares, enfermedades de Hodgkin y linfoma histiocítico difuso.

Estos derivados son el etopósido y el ternipósido. Aún es desconocido su mecanismo de acción y se diferencian de la podofilotoxina porque ésta detiene la en mitosis por su unión a los microtúbulos. Se ha encontrado que en concentraciones bajas, bloquean a las células en la fase S-G<sub>2</sub>, y a altas concentraciones provocan detención en G<sub>2</sub>.

Los efectos secundarios del etopósido son: leucopenia, trombocitopenia leve, náuseas, vómito, estomatitis y diarrea, fiebre, flebitis, dermatitis, reacciones alérgicas incluyendo anafilaxis.

En el caso del tenipósido, se encuentra en fase experimental y se han detectado efectos tóxicos como son la mielosupresión, náuseas y vómito.

e). ANTIBIOTICOS <sup>(4, 10)</sup>

La *actinomomicina D* y la *epirrubicina* actúan al unirse o reaccionar con el ADN y el ARN inhibiendo ciertas funciones de las mitocondrias y de la membrana celular y afectando el crecimiento celular en las 4 fases de su ciclo. La *bleomicina* actúa en la interfase G<sub>2</sub>-M principalmente.

La *dactinomomicina* produce una inhibición rápida de las células en crecimiento, tanto en las de origen normal como en las neoplásicas, se encuentra entre los agentes antitumorales más potentes. Este efecto es debido a su facilidad de unirse al ADN.

En cambio, la *dannorrubicina* y *doxorubicina* se intercalan en el ADN, y afectan su síntesis, y causan rupturas lo que les da facultades carcinogénicas y mutagénicas.

La *plicamicina* actúa en forma similar a la *dactinomomicina*, uniéndose al ADN, pero lo hace de preferencia en las bases guanina y citosina, además actúa sobre las concentraciones de Ca<sup>+</sup> lo que sugiere que el fármaco puede tener acción directa sobre el hueso.

En el caso de la *mitomicina* se encontró que ésta requiere de su activación, transformándose en un agente alquilante, por lo que inhibe las interacciones entre las bandas del ADN. Su acción es notable en las fases G<sub>1</sub> tardía y S temprana del ciclo celular.

Los efectos secundarios en general son: náuseas, vómito, anorexia, estomatitis, alopecia, depresión de la médula ósea.

La *epirrubicina* es cardiotóxica; la *bleomicina* produce fibrosis pulmonar; la *actinomicina D* la *epirrubicina* y la *mitomicina* producen necrosis tisular cuando se extravasan; la *plamicina* es muy tóxica y esto limita su uso, afecta a la médula ósea, el hígado y los riñones, diatesis hemorrágica grave que puede causar la muerte, también llega a producir manifestaciones gastrointestinales, cutáneas y neurológicas.

(4, 10)

#### d). ENZIMAS

La *L-asparaginasa* fue detectada como antileucémica en el suero de cobayo, por lo que se emplea en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. (4, 10)

Al catalizar la hidrólisis de la asparagina a ácido aspártico y amoníaco, despoja a las células malignas de la asparagina, lo cual conduce al cese de la síntesis protéica y a la muerte celular. Cuando es combinada con otros tratamientos como el metotrexato o citarabina pueden producir efectos sinérgicos. Cuando se invierte el proceso, la toxicidad del metotrexato se atenúa.

La *L-asparaginasa* presenta efectos mínimos sobre la médula ósea y no produce lesiones sobre la mucosa oral o intestinal ni en los folículos pilosos. Por otra parte, puede provocar una toxicidad grave por la inhibición de la síntesis de los factores de la coagulación (trombosis, y luego hemorragia), de la insulina (hiperglucemia) y de la albúmina (hipoalbuminemia). Dado que se trata de una proteína extraña al organismo y relativamente grande es antigénica por lo que se ha encontrado que produce efectos de hipersensibilidad que van desde reacciones alérgicas leves hasta shock anafiláctico.

En algunos pacientes puede ocasionar pancreatitis, alteraciones del estado mental, rara vez coma y puede llegar a causar la muerte.

Posee actividad inmunosupresora, como lo demuestra la inhibición de la síntesis de anticuerpos, hipersensibilidad retardada, transformación linfocítica y rechazo de injertos. Por lo tanto, las funciones de los linfocitos T y B se ven afectados.

Lamentablemente la L-asparaginasa no ha cumplido con las expectativas esperadas, esto es, una alta actividad antitumoral acompañada por una toxicidad mínima, en el tratamiento de las neoplasias. Sin embargo, se han observado remisiones totales en leucemias linfoblásticas agudas y es un componente muy útil en cierto régimen diseñado para el tratamiento de leucemias. También se han observado remisiones temporales de otras formas de leucemias y ocasionalmente se ven respuestas favorables en pocos pacientes con melanoma maligno y linfoma de células T. En tumores sólidos no se han observado respuestas objetivas.

#### ● AGENTES VARIOS <sup>(4, 10)</sup>

Entre estos agentes, los más conocidos están: <sup>(10)</sup>

- a) *Agentes de coordinación del platino*: Cisplatino, Carboplatino.
- b) *Antracenediona*: Mitoxantrona.
- c) *Urea sustituida*: Hidroxiurea.
- d) *Derivado de la metil hidrazina*: Procarbazina.
- e) *Supresores corticoadrenales*: Mitotano, Aminoglutatémida.

Su mecanismo de acción varía notablemente, por lo que se verá su actuación brevemente.

#### a) *COMPLEJOS DE COORDINACIÓN DEL PLATINO.*

Rosenberg y col. <sup>(16, 17)</sup>, en 1965, encontraron que el cis-diaminodicloroplatino II (cisplatino) era el compuesto con mayor actividad antitumoral en sistemas experimentales, por lo que se le consideró con valor clínico.

El cisplatino posee una amplia actividad como agente antineoplásico y ha resultado muy útil para el tratamiento de neoplasias epiteliales. Se ha constituido en la base para el desarrollo de tratamientos contra el cáncer de testículo avanzado. También posee una actividad predecible para el cáncer de ovario, cáncer de cabeza y cuello, de vesícula y células pequeñas de pulmón.

Penetra en las células por difusión. Los átomos de cloruro pueden ser desplazados en forma directa por reacción con nucleófilos como los tioles, es probable que la hidrólisis por cloruro sea la responsable de la formación de las formas activadas del fármaco, que son las que reaccionan con los ácidos nucleicos y la proteínas.

Los complejos con platino pueden reaccionar con el ADN formando uniones cruzadas intracatenarias e intercatenarias.

En el caso del cisplatino, se ha encontrado que sensibiliza las células a los efectos citotóxicos de la radioterapia. Produce nefrotoxicidad la cual es neutralizada por el empleo rutinario de la hidratación y diuresis. Sin embargo, la diuresis no modifica la ototoxicidad, que se manifiesta por acúfenos y pérdida de la audición para las altas frecuencias. Para proteger contra la ototoxicidad se emplea el antibiótico fosfomicina (antibacteriano). También produce náuseas y vómito, en dosis altas produce neuropatía periférica que empeora al discontinuar el tratamiento, se puede presentar una mielopatía leve, leucopenia, y trombocitopenia transitoria. También presenta hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia e hipofosfatedenia, hiperuricemia, convulsiones, anemia hemolítica y alteraciones cardíacas.<sup>(4, 10)</sup>

El *carboplatino* es menos reactivo que el cisplatino y su grado de unión con las proteínas no es tan importante. Produce menos náuseas, neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad, en cambio tiene acción mielosupresora que se evidencia en forma de trombocitopenia. El carboplatino es una alternativa efectiva para pacientes que presentan tumores sensibles y que no pueden tolerar el cisplatino por un problema de la función renal.<sup>(4)</sup>

*b) ANTRACENEDIONA*

Un compuesto que ha sido relacionado con la antracenediona es la mitoxantrona, la cual ha sido aprobada para el tratamiento de las leucemias no linfocíticas

Este fármaco ejerce su acción antitumoral estimulando las rupturas en la cadena del DNA, proceso que esta mediado por la topoisomerasa II; también se intercala en el DNA. Su ámbito de actividad antitumoral esta restringido a las leucemias y al cáncer de mama.

Sus efectos tóxicos más importantes son, la mielosupresión aguda y mucositis; produce náusea y vómito pero en menor proporción que la mayoría de los medicamentos, también produce alopecia.

*c). UREA SUSTITUIDA*

La *hidroxiurea* fue sintetizada y se le observó que poseía actividad antineoplásica contra el sarcoma 180. <sup>(10)</sup>

Actúa principalmente sobre la enzima difosfato ribonucleósido reductasa. Esta enzima cataliza la conversión por reducción de los ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos, lo cual es fundamental para la biosíntesis del ADN. El fármaco es específico para la fase S de ciclo celular y hace que las células sean muy sensibles a la radiación cuando están en fase G<sub>1</sub>.

Actualmente, sólo se emplea en el manejo de alteraciones mielosupresivas, tales como la leucemia granulocítica crónica, la policitemia vera y la trombocitosis esencial. También se ha encontrado que funciona en el Síndrome Hipereosinofílico y en la reducción de células inmaduras que presentan los pacientes con leucemia granulocítica. Además se ha visto que produce remisiones temporales en pacientes con melanoma metastásico maligno y otros tipos de tumores sólidos como los carcinomas de cabeza y cuello, así como del sistema genitourinario.

El efecto citotóxico más importante es la depresión hematopoyética que involucra leucopenia, anemia megaloblástica y ocasionalmente trombocitopenia; la recuperación de la médula ósea es rápida al suspenderse el tratamiento. Otras manifestaciones son; trastornos gastrointestinales y reacciones dermatológicas débiles; con menor frecuencia producen estomatitis, alopecia y alteraciones neurológicas. En áreas expuestas a radiación presentan inflamación o un aumento en la pigmentación. <sup>(4)</sup>

#### d). DERIVADO DE LA METH. HIDRAZINA

La *procarbazina* es un derivado de la metil hidrazina, el cual tiene gran utilidad clínica para la enfermedad de Hodgkin. <sup>(4, 10)</sup>

La procarbazina es inerte y debe sufrir una activación metabólica para generar el reactante más próximo. La procarbazina puede producir lesiones cromosómicas que incluyen rupturas y translocaciones de las cromátidas, que son compatibles con la acción mutagénica y carcinogénica del fármaco. Se han descrito efectos antimitóticos en varios tipos celulares. Se ha detectado una inhibición de la síntesis de ADN, del ARN y de proteínas.

Es muy efectivo para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, especialmente cuando se administra con *mecloretamina*, *vincristina* y *prednisona*. Al combinarse con estos agentes posee actividad contra tumores cerebrales, el carcinoma de células pequeñas de pulmón, linfoma no Hodgkin, mieloma y melanoma.

Entre sus efectos tóxicos se incluyen la leucopenia, trombocitopenia, náuseas y vómito. Hay melosupresión, la cual es dependiente de la dosis. Hay síntomas gastrointestinales así como manifestaciones neurológicas y dermatológicas y alteraciones psíquicas. Además es altamente carcinogénica, mutagénica y teratogénica empleada con otros anticancerígenos hay el riesgo de 5 a 10% de inducir leucemia aguda; este riesgo es mayor en pacientes que también reciben radioterapia.

También es un inmunosupresor potente y produce infertilidad, especialmente en los hombres.

e). *SUPRESORES CORTICOSUPRARRENALES.*

El *mitotano* es un compuesto similar a los insecticidas DDT Y DDD, y se aplica en el tratamiento de tumores de la corteza suprarrenal. <sup>(4, 10)</sup>

Su mecanismo de acción aun no ha sido dilucidado, aunque se ha observado su selectividad por las células de la corteza suprarrenal, ya sean éstas normales o neoplásicas. Su administración produce una reducción rápida de los niveles de corticoesteroides suprarrenales, así como de sus metabolitos.

El tratamiento con mitotano está indicado como paliativo en el carcinoma adrenocortical inoperable.

Aunque la administración produce anorexia, náuseas, somnolencia, letargo, dermatitis, no se contraindica su empleo en dosis bajas. Dado que daña la corteza suprarrenal, está indicada la administración de corticoesteroides suprarrenales.

● **HORMONAS Y ANTAGONISTAS HORMONALES**

Las bases de la terapia hormonal aditiva o supresiva, en las neoplasias hormonosensibles, reside en que algunos tumores continúan dependiendo de las hormonas para crecer de la misma manera como sucede en el tejido normal del cual se originó el tumor. <sup>(4, 10)</sup>

Los cánceres mamario, prostático y endometrial son ejemplos de las neoplasias malignas hormonosensibles. Su eficacia es de duración variable; el tumor puede volver a crecer a pesar de la continuación del tratamiento; es decir, el tumor se hace autónomo. También produce mejoría subjetiva. <sup>(4, 10)</sup>

Entre las hormonas más empleadas están:

- a) *Corticoesteroides*: Prednisona.
- b) *Progestágenos*: Caproato de hidroxiprogesterona, Acetato de medroxiprogesterona, y Acetato de magesrol
- c) *Estrógenos*: Dietilestradiol.
- d) *Antiestrógeno*: Tamoxifeno.
- e) *Andrógenos*: Propionato de progesterona
- f) *Antiandrógenos*: Flutamida.
- g) *Análogo de la hormona gonadotropina*: Leuprolida.

a). *CORTICOIDES ESTEROIDES SUPRARRENALES.*

Por sus efectos linfóliticos y su capacidad para suprimir la mitosis en los linfocitos, el mayor valor de estos esteroides se relaciona con el tratamiento de la leucemia aguda de la infancia y el linfoma maligno. Son efectivos para la anemia hemolítica franca y las complicaciones hemorrágicas de la trombocitopenia que frecuentemente acompañan a los linfomas malignos y a la leucemia linfóide crónica. (4, 10)

En la leucemia linfoblástica aguda o indiferenciada de la infancia puede producir una mejoría clínica rápida y remisiones hemolíticas en el 30 al 50 % de los niños, sin embargo, la duración de la remisión obtenida es muy variable (2 semanas a 9 meses) y siempre se produce la recidiva de la enfermedad.

Con frecuencia se emplea junto con otros agentes, habitualmente vincristina y antraciclina, con metotrexato o asparraginasa. Esto produce remisiones más prolongadas. La leucemia en adultos, rara vez responde al tratamiento con glucocorticoides.

En pacientes en estado crítico pueden producir una mejoría sintomática rápida mediante la supresión temporal de la fiebre, la sudoración y el dolor y en cierta medida restablecen el apetito, produciendo el aumento de peso, la fuerza y otorgan una sensación de alivio. El valor de este tratamiento es el de proporcionar al paciente un periodo relativamente asintomático, durante el cual su condición física mejora hasta un grado tal que le permitiría afrontar un tratamiento definitivo posterior.<sup>(10)</sup>

Los glucocorticoides están contraindicados en pacientes con diabetes mellitus, con infecciones agudas o crónicas (tuberculosis), y en pacientes con antecedentes de enfermedad péptica.

Por otra parte tenemos a la *aminoglutamida*, la cual inhibe la conversión del colesterol a prenelona, el primer paso en la síntesis de cortisol (hidrocortisona). Esta es empleada en el tratamiento de pacientes con carcinoma adrenocortical y con el síndrome de Cushing.<sup>(10)</sup>

Bloquea en forma efectiva la secreción del cortisol, sin embargo, solo inhibe en forma parcial la producción de otros esteroides suprarrenales como la testosterona, androstenediona, progesterona y el 17-hidroxiprogestero.

Se emplea la aminoglutamida para producir una "adenolectomía médica" con pacientes con carcinoma de mama avanzado, cuando el tumor contiene receptores para estrógeno. Se considera que es tan efectivo o más que la adenolectomía o hipofisectomía quirúrgica.

Sus efectos tóxicos tempranos son; letargo, visión borrosa, somnolencia y ataxia. En general, unos 10 días después de iniciado el tratamiento aparece una erupción maculopapular y pruriginosa, que se resuelve en forma espontánea unos cinco días después sin necesidad de suspender el fármaco

*b) PROGESTAGENOS*

Los agentes progestacionales son útiles en el manejo de los carcinomas del endometrio que previamente han recibido tratamiento quirúrgico y radioterapia. Se ha encontrado que el carcinoma de endometrio es el resultado de una prolongada sobreestimulación por estrógenos.<sup>(10)</sup>

Por ello se emplea progesterona que podría corregir este problema através de un efecto fisiológico, es decir produce la maduración y la actividad secretoria del endometrio normal. Aparentemente, los controles hormonales normales todavía pueden tener influencia sobre una posición de las células neoplásicas que provienen de este tejido.

Se han observado efectos benéficos, en general caracterizados por una regresión de metástasis pulmonares, en casi un tercio de los pacientes tratados. También se ha encontrado respuesta en contra de carcinomas metastásicos de mama y de próstata así como en hipernefomas.

Estos no son recomendados en mujeres con metástasis ósea por la ganancia de peso corporal y el peligro de fractura en zonas óseas fíticas metastásica así como en la hipertensión mal controlada.

*c). ESTROGENOS Y ANDROGENOS*

Estas hormonas se emplean con frecuencia contra neoplasias de próstata y glándulas mamarias, las cuales dependen de las hormonas para su crecimiento, función e integridad morfológica. Los carcinomas que desarrollan en estos órganos retienen con frecuencia, durante periodos variables, algunos de los requerimientos hormonales de los órganos normales. Al cambiar el entorno hormonal de estos tumores, es posible alterar el curso del proceso neoplásico.<sup>(4, 10)</sup>

El cáncer en próstata es curable mediante cirugía o radioterapia. Sin embargo, cuando ya se ha diseminado, el tratamiento hormonal ocupa el primer lugar. Para ello se trata de reducir a los andrógenos ya sea por orquiectomía, el tratamiento con estrógenos y la administración de agonistas de la hormona liberadora de la gonadotropina (GnRH) con antiandrógenos o sin ellos.

Se logra la disminución del dolor, mayor apetito, aumento de peso y sensación de bienestar. Desde el punto de vista médico, es que produce una regresión del tumor primario y de las metástasis en tejido blando, pero las células neoplásicas no desaparecen completamente. Eventualmente los tumores prostáticos se tornan insensibles a la falta de andrógeno o a la presencia de estrógeno. Sin embargo, el tratamiento androgénico es una de las formas más seguras de la quimioterapia para el cáncer.<sup>(4, 10)</sup>

Sus efectos secundarios son los malestares gastrointestinales que van de leves a importantes; expansión del volumen del líquido extracelular en pacientes con funciones cardíacas comprometidas, también se produce mortalidad por complicaciones cardíacas y cerebrovasculares. Con frecuencia se produce ginecomastia, por lo que algunos médicos aplican radiación de las mamas como un procedimiento profiláctico antes de iniciar el tratamiento estrogénico.

A causa de los escasos efectos colaterales y la similitud de la respuesta, el empleo de los antiestrógenos como el *tamoxifeno* ha sido reemplazado por estrógenos y andrógenos como un tratamiento inicial del cáncer de mama.

Para emplear el tratamiento humoral, es fundamental saber si el cáncer posee receptores hormonales, ya que de no ser así, el cáncer no responderá al tratamiento. Para ello se emplean técnicas de unión de ligandos o mediante anticuerpos monoclonales.

Cuando se obtiene una respuesta favorable, deberá continuarse con el tratamiento hormonal hasta que se produzca una exacerbación de los síntomas. Se ha encontrado que cuando en este momento se discontinúa la administración de la hormona, se producen remisiones en un 30% de los casos. La duración promedio de la remisión inducida es de seis meses a un año, aunque en algunos pacientes se ha extendido a varios años.

Los efectos colaterales más importantes al emplear estrógenos y andrógenos son: hipercalcemia, cuando hay metástasis osteolíticas, la calcificación ectópica, particularmente en el tracto urinario y las alteraciones fisiológicas debido al incremento de  $Ca^{++}$  en el líquido extracelular, incluyendo alteraciones neurológicas, poliuria y arritmias cardíacas. Por ello es recomendable la ingestión de líquidos en abundancia.

Otros de los efectos son: la intolerancia gástrica, ginecomastia, sangrado vaginal y retención de líquidos. Los estrógenos no deben emplearse en pacientes menstruales con cáncer en mama, en pacientes con trastornos cardiovasculares, hipertensión, ni en carcinoma del endometrio.

### c). ANTIESTROGENOS.

Los agentes antiestrogénicos que actúan bloqueando las acciones de los estrógenos sobre tejidos blandos es un hecho de descubrimiento relativamente reciente.<sup>(10)</sup>

El *tamoxifeno* proporciona un tratamiento paliativo efectivo para ciertas pacientes que padecen cáncer mamario avanzado. También es usado como adyuvante en el tratamiento de tumores de mama que contiene receptores para estrógenos.<sup>(4, 10)</sup>

El tamoxifeno es útil tanto para el tratamiento paliativo del carcinoma mamario avanzado en mujeres premenopáusicas como en la terapéutica adyuvante de esta enfermedad.

Se ha logrado buena respuesta al fármaco cuando el tumor presenta receptores hormonales. en cambio no hay respuesta cuando el cáncer no presenta receptores. Además el resultado depende en gran manera de si la paciente es premenopáusica para lo cual la respuesta al fármaco no es siempre favorable; o si es menopáusica, en quién hay mejores resultados. Así mismo es mejor la respuesta en quién presenta metástasis en tejidos blandos que en óseos y en las que un tratamiento hormonal previo ha producido un efecto benéfico.

Las reacciones adversas más frecuentes, son las oleadas de calor, náuseas y vómito, efectos que no llegan a ser graves. Con menor frecuencia se presentan irregularidades menstruales, sangrado o flujo vaginal, prurito vulvar o dermatitis, aún con menor frecuencia tenemos la hipercalcemia, edema periférico, anorexia, depresión, embolia pulmonar, cefaleas, vahidos, trombocitopenia leve o moderada, leucopenia, cataratas, alteraciones en la córnea y retinopatía.

Es de notarse que el año de 1989 el Sistema Nacional de Salud recomienda el uso de éste fármaco, como un producto sin efectos colaterales.

#### 2.3.4 TRATAMIENTO COMBINADO

En la actualidad se busca la combinación de las terapias para darles un carácter adyuvante. El *tratamiento adyuvante* se ha utilizado en el uso de la quimioterapia sistémica después de la aplicación de la cirugía o la radioterapia. Esta terapia consiste en el uso de varios modificadores biológicos después del tratamiento local, ya sea sólo o combinado con la quimioterapia. En cualquier caso, la meta de la combinación de los tratamientos es convertir un tratamiento paliativo a una forma curativa. Se están buscando estas nuevas formas de aplicación porque en los casos en que el cáncer este muy avanzado, los tratamientos sistémicos fallan, ya sea por la resistencia del tumor o por la intolerancia del paciente.<sup>(6)</sup>

Un modelo alternativo para la combinación de terapia local y sistémico es comúnmente conocido como terapia *no adyuvante*.<sup>(11)</sup>

Este término se refiere al uso inmediato de la quimioterapia antes de la terapia local con el intento de incrementar el control local por cirugía, radiación o ambos, y dar la quimioterapia lo más tempranamente posible con la esperanza de que cualquier metástasis pequeña, sea sensible al tratamiento.

Para mejorar el control local se deben considerar dos aspectos: ver la posibilidad de que una quimioterapia efectiva pueda reducir el tamaño de un tumor haciendo más fácil su erradicación, y, como la quimioterapia impide el crecimiento externo del tumor hay una posibilidad teórica que las células no logren implantarse fuera del margen del tumor. Esto puede ser importante para grandes sarcomas donde la contaminación accidental ocurre frecuentemente.

## 2.4. MODULADORES BIOLÓGICOS

Los llamados modificadores de la respuesta biológica son agentes o regímenes que modifican en forma benéfica la respuesta biológica del paciente frente a una neoplasia. Entre estos agentes se incluyen agentes que producen un efecto antitumoral en forma indirecta (p. ej. aumentando la respuesta inmunológica contra las células neoplásicas) o que actúan directamente sobre las células tumorales.<sup>(10)</sup>

Entre las proteínas que se emplean actualmente en ensayos clínicos se encuentran los interferones, las interleucinas, los factores de crecimiento hematopoyético como la eritropoyetina, el factor de necrosis tumoral y el factor de crecimiento epidérmico.<sup>(11)</sup>

El tratamiento a través de los moduladores biológicos, o conocido como Terapia Biológica, Bioterapia o Biomodulación, se refiere a cualquier alteración terapéutica entre la relación huésped-tumor que aumenta la facultad del huésped de rechazar al tumor.<sup>(11)</sup>

La terapia biológica comprende el uso de sustancias que surgen de la médula ósea para la recuperación de tratamientos citotóxicos, que antagonizan la carcinogénesis o que inhiben la metástasis.

Teóricamente, estos tratamientos son menos tóxicos son más selectivos y fisiológicos que los tratamientos anteriores.

Se presta particular atención a la inmunoterapia que consiste en vacunas terapéuticas, interleucina - 2 (IL-2) y en linfocitos citotóxicos.<sup>(3)</sup>

Ahora bien ¿que ha llevado a buscar por medios inmunológicos la respuesta al tratamiento del cáncer?

En el pasado se observó una serie de respuestas clínicas que sugieren que hay una reactividad inmunológica contra el cáncer humano. Entre estas observaciones están:

- 1) Regresiones espontáneas documentadas.
- 2) Regresiones de metástasis distantes después de la remoción quirúrgica del tumor primario, así como la reducción o desaparición de la metástasis pulmonar después de la nefrectomía de carcinoma de células renales.
- 3) La incidencia aumentada de ciertos tumores en pacientes inmunosuprimidos.
- 4) Mayor incidencia del cáncer en pacientes de edad avanzada (que tiene su sistema inmunológico disminuido).
- 5) La ausencia de crecimiento de metástasis por muchos años después del tratamiento exitoso de la lesión primaria.

Una respuesta completa no sería posible si no fuera por la habilidad del huésped, más específicamente la respuesta inmune hacia el tumor, para eliminar los residuos tumorales.

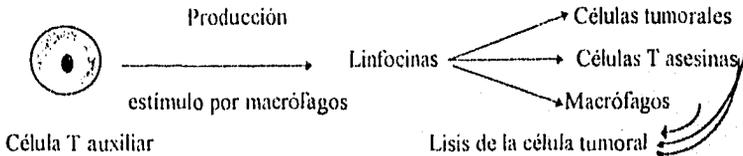
Sin embargo, hay controversias con respecto a cómo el sistema inmunológico percibe a los antígenos tumorales. Una distinción importante que puede ayudar a entender esto es que el tumor puede ser antigénico, esto es, que el tumor puede contener péptidos extraños o azúcares que se diferencian de sus similares en tejidos de donde surgieron, pero no por ello son inmunogénicos, es decir, que evocan una respuesta inmune. Esto es debido a que los antígenos son muy parecidos a los componentes celulares normales y por ello son débilmente inmunogénicos. <sup>(11)</sup>

También pueden ser liberados en pequeñas proporciones en la corriente sanguínea, lo cual es otra razón para una débil respuesta inmunogénica. Y finalmente los antígenos de mayor histocompatibilidad (MHC) que presentan porciones de los antígenos tumorales al sistema inmune, pueden estar bajos o ausentes, lo que lleva al fracaso del sistema inmunológico para reconocer a los determinantes antigénicos. <sup>(11)</sup>

La respuesta inmune puede ser clasificada en humoral (esto es, por medio de anticuerpos), o celular. Las evidencias demuestran que la inmunidad mediada por células es la que interviene contra las células malignas. Entre estas células están los linfocitos T, los cuales al entrar en contacto con las áreas blanco (como las células tumorales), en respuesta al antígeno, liberan mediadores solubles conocidos como citocinas. La recirculación de las células T de la corriente sanguínea hacia el sistema linfático capacita a los órganos linfáticos en todo el cuerpo a responder hacia el tumor presente en solo un sitio, el cual esta drenado por un grupo de nódulos linfáticos. <sup>(3)</sup>

Las células T pueden subdividirse en células T auxiliares, células T asesinas (linfocitos T citotóxicos CTL).

Su forma de actuar se puede esquematizar de la siguiente manera:



Entre las interleucinas más importantes están la IL-2, IL-4, IL-6 y el IL-10, el interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), el factor de necrosis tumoral (TNF) - $\alpha$  y - $\beta$  (que también son liberados por los macrófagos

Otras de las células que juegan un papel importante, son los macrófagos, estas células circulan por toda la corriente sanguínea en donde se les conoce como monocitos. Una vez en contacto con las células tumorales, en lugar de fagocitarlas liberan óxido nítrico, radicales superóxidos, peróxido de hidrógeno, proteasa de serina y TNF-  $\alpha$ . <sup>(3)</sup>

Los macrófagos tienen doble papel: primero, presentan los antígenos tumorales a las células T, y; segundo, matando a dichas células en forma no específica por medio de linfocinas las cuales son liberadas en su mayoría por los linfocitos. Así mismo producen sustancias que inhiben a las células T tales como la prostaglandinas E<sub>2</sub>.<sup>(11)</sup>

También tenemos a las células asesinas NK, las cuales son linfocitos grandes y granulares que componen un 10 a un 15% de los linfocitos periféricos.<sup>(11)</sup>

Estas células parecen actuar por un mecanismo primitivo no específico, por ello son capaces de lisar una variedad de células tumorales incluyendo a leucemias y linfomas sin requerir de una exposición del antígeno previamente. Su mecanismo de acción aún no ha sido dilucidado en su totalidad pero se cree que es por mediadores tales como la citocina TNF- $\alpha$ .<sup>(11)</sup>

La IL-2 se enlaza a la célula NK induciendo su proliferación y activándolas para matar una gran cantidad de células tumorales. Estas células NK hiperactivadas son comúnmente conocidas como LAK. Estas células presentan cierta predilección por las células tumorales, sin embargo, también llegan a actuar contra células normales como son las endoteliales, fibroblastos y linfocitos.<sup>(11)</sup>

Por último tenemos a la inmunidad humoral, la cual esta mediada por anticuerpos, esta al parecer juega un papel menor en contra de los tumores. En general, se ha encontrado que los anticuerpos se pueden unir las células tumorales, uniéndose por lo tanto al tumor con el complemento causando la lisis celular. Además los anticuerpos se unen a los receptores Fc en los macrófagos, en los neutrófilos polimorfonucleares y células NK y LAK. Por uno o ambos mecanismos, las células efectoras se enlazan con mayor fuerza al tumor.

Así las células tumorales pueden lisarse por las células efectoras, por el proceso dependiente de anticuerpos mediados por células citotóxicas (ADCC).

Esta acción mediada por células y anticuerpos puede aprovecharse con fines terapéuticos por medio de estrategias combinadas, administrando IL-2 y anticuerpos monoclonales (mAb).

#### 2.4.1. TIPOS DE INMUNOTERAPIA.

El entendimiento de la respuesta inmune hacia los tumores permite que se explore en este campo buscando las mejores respuestas

La inmunoterapia contra el cáncer, se ha categorizado en cinco subtipos: <sup>(3)</sup>

1. **Activa**, que consiste en la estimulación del sistema inmune del huésped. Este se ha dividido en:

a) *No específica*: esto es por medio de adyuvantes para activar células efectoras no específicas (macrófagos, NK, LAK, o leucocitos polimorfonucleares).

b) *Específica*; el empleo de antígenos tumorales (TAA) en forma de células tumorales celulares, extractos, lisados, péptidos sintéticos o azúcares. Esto permite la activación de las células T específicas como las T auxiliares, células de memoria y células efectoras.

2. **Pasiva**; consiste en la transferencia de factores antitumorales. Entre este grupo están los anticuerpos monoclonales, administrados solos o con toxinas conjugadas como la ricina, agentes quimioterapéuticos, o radionucleótidos con iodo 131.

3. **Adoptiva**; consiste en la transferencia de células efectoras y/o mediadores solubles tales como interleucinas hacia el huésped.

4. **Restaurativa**; trata de exacerbar la respuesta inmunológica del huésped deprimido. Esto se logra a través de la inhibición de los macrófagos supresores por medio de prostaglandinas o cimetidina, o de las células T supresoras con ciclofosfamida. Se estimula a los precursores tímicos a que se formen timocitos maduros por medio de levamisol y otros compuestos.

5. **Citomodulación**; que consiste en la regulación de TAA y antígenos histocompatibles en la superficie de las células tumorales haciéndolas más fácilmente identificables para las células efectoras, particularmente CTL,  $IFN-\alpha$ ,  $IFN-\gamma$  y  $TNF-\alpha$

#### 2.4.2. INMUNOTERAPIA COMBINADA

Este es el paso natural a seguir con los biomoduladores de diferente tipo. Las ventajas teóricas de esto son 1) el efecto aditivo o sinérgico por medio del uso de agentes los cuales tienen diferentes mecanismos; 2) el empleo de menores dosis de los agentes dados en combinación; 3) la administración secuencial para crear las condiciones óptimas para la muerte del tumor por medio de una cascada de citocinas.

No se ha determinado aún si la combinación de los tratamientos es superior a los tratamientos individuales sin embargo, hay estudios que parecen indicar que sí. Debido a la complejidad del sistema inmunológico, es improbable que a pesar de las grandes cantidades de un solo mediador sea suficiente para estimular la respuesta inmune.

#### 2.4.3. COMBINACION DE INMUNOTERAPIA CON OTROS TRATAMIENTOS

Uno de los ejemplos más notables de la aplicación de la inmunoterapia, es la de la utilización de los anticuerpos monoclonales.<sup>(3)</sup>

El primer médico en emplearlos fue el doctor Thomas Waldmann a quien le surgió la idea, al tratar a un paciente con un tipo de leucemia que afecta a los linfocitos T, originada por un virus HTLV-1. Waldmann aplicó anticuerpos monoclonales que impidieron al factor de crecimiento (IL-2)<sup>(3)</sup> unirse al receptor y evitar así el crecimiento caótico de las células. Sin embargo, el resultado no fue positivo, porque las células estaban tan encausadas en su reproducción que no requirieron del factor de crecimiento para continuar su división.

Por lo tanto se decidió armar a estos anticuerpos con "cabezas explosivas" y se pensó en utilizar a los anticuerpos como "repartidores". Las cabezas explosivas consisten en los fármacos y la radioterapia.

Gracias a la ingeniería bioquímica, se fabrican anticuerpos enlazados a isótopos que emiten radiación a corta distancia. Este isótopo tiene una vida media corta, lo que es importante para que el paciente no se vea afectado en todo su metabolismo. El "misil" debe destruir la célula sobre la que se asienta, pero no a los tejidos sanos. <sup>(3)</sup>

Otro punto que se observó, es que el "misil" no pierda su carga, mientras viaja por el torrente sanguíneo. La solución es equipar al anticuerpo con una especie de jaula química que sujeta a la sustancia química o radiactiva hasta que entre en las células cancerosas.

Un problema más, es que éstos anticuerpos son proteínas de ratón, por lo que el sistema inmunológico del huésped reacciona contra ellos.

Por ello, los investigadores obtienen de los anticuerpos originales de ratón solo una porción que se conserva, que es la parte que reconoce al tumor. Estos anticuerpos se ensamblan con anticuerpos humanos y dan origen a una mezcla conocida como *anticuerpos quiméricos* que pasan desapercibidos. <sup>(3)</sup>

Este tipo de procedimiento es aún nuevo, y tiene varios obstáculos que evitar. Como ejemplo: ¿que dosis de radioisótopo se debe aplicar? Ya que un exceso puede causar daños irreversibles, y su falta puede dejar células cancerosas vivas.

## APENDICE

### TABLAS Y GRAFICOS REFERENTES A ESTADÍSTICAS DE LA INCIDENCIA DEL CÁNCER EN MUERTES DEL PAÍS

Debido a la relevancia que ha venido adquiriendo el cáncer en nuestra sociedad, se consideró de interés añadir los siguientes datos que nos muestran como esta afectando a nuestra sociedad.

A continuación se muestran varias tablas y gráficas en donde se ubica al cáncer como una enfermedad que en los últimos años se ha recrudecido, ya que del lugar que ocupaba (cuarentadosavo), en la actualidad ocupa el segundo lugar como causante de mortalidad en nuestro país.

En las tablas y gráficas A, B y C se tienen los datos que muestran las tres principales causas de mortalidad en general, en hombres y mujeres en el año de 1993 en el país.

En la tabla y gráfica D, se tienen los casos de neoplasias malignas por Entidad Federativa. Aquí se observa que el cáncer no es proporcional al número de habitantes, como algunos especialistas mencionan. Esto se puede observar fácilmente en el caso del D. F. y el Estado de México, en donde el número de pobladores es similar y sin embargo la diferencia entre casos de personas con cáncer es totalmente diferente (19, 309 y 429 respectivamente). Como este caso existen varios que se pueden constatar los casos de Chiapas y Chihuahua; Veracruz y Jalisco, etc.

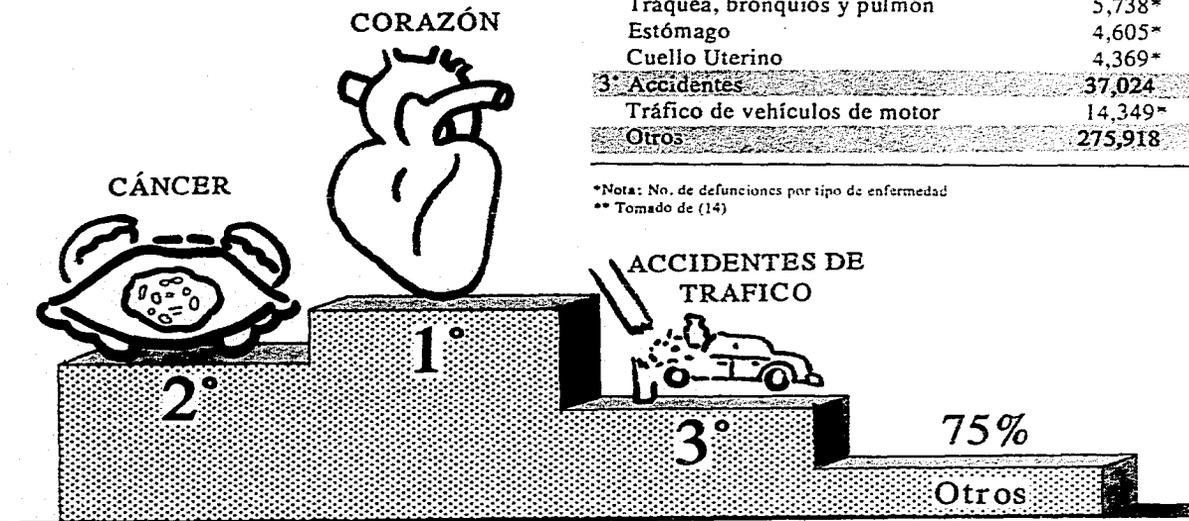
Los médicos hablan de que los casos no son detectados fundamentalmente en provincia, por la carencia de servicios médicos. Esto sería cierto para algunas poblaciones, sin embargo, no es la situación del Estado de México en donde hay los mismos servicios médicos que en el D.F. y donde se deben de llevar registros de los casos consultados.

Por lo tanto, se infiere que las posibles causas de éste aumento tan notorio de cáncer en la población es debido a las condiciones de vida (ambientales, alimenticias, de tensión nerviosa, los cuales son los posibles activadores de los genes ya existentes).

Por último, en la tabla E y la gráfica F , se dan los datos de fallecimientos a consecuencia de las neoplasias de acuerdo a la edad y sexo. Aquí se observa que la mujer ocupa el 1° lugar, ya que presenta cáncer a temprana edad, como se muestra en los primeros gráficos, y son los cánceres de cervix uterino, mama y del sistema respiratorio. Esto puede ser indicativo de que debido a los cambios hormonales tan fuertes que sufre la mujer durante el embarazo, pueden ser uno de los factores que contribuyen a el desarrollo de la enfermedad. Esto sería motivo para otra investigación.

**TABLA A**  
**PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD GENERAL EN MÉXICO EN**  
**EL AÑO DE 1993\*\***

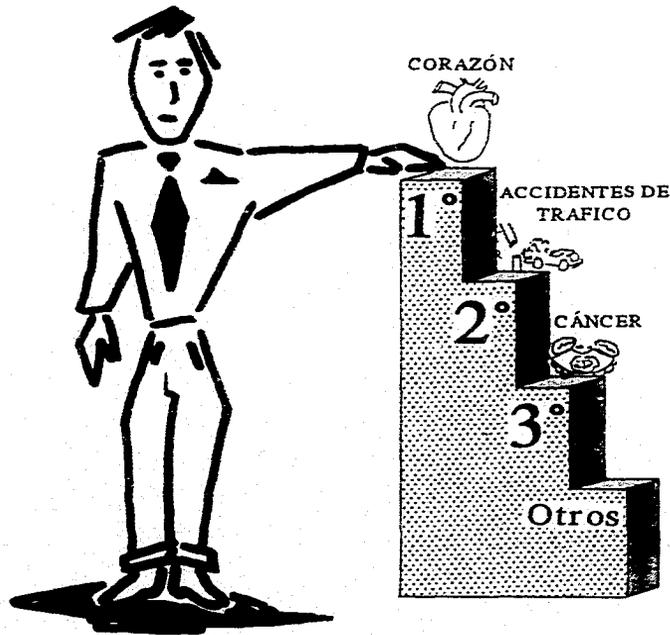
| CAUSAS DE MORTALIDAD               | No. DE DEFUNCIONES |
|------------------------------------|--------------------|
| <b>1° Enfermedades del corazón</b> | <b>58,442</b>      |
| Enfermedad isquémica del corazón   | 34,000*            |
| <b>2° Tumores malignos</b>         | <b>44,951</b>      |
| Tráquea, bronquios y pulmón        | 5,738*             |
| Estómago                           | 4,605*             |
| Cuello Uterino                     | 4,369*             |
| <b>3° Accidentes</b>               | <b>37,024</b>      |
| Tráfico de vehículos de motor      | 14,349*            |
| Otros                              | 275,918            |



\*Nota: No. de defunciones por tipo de enfermedad

\*\* Tomado de (14)

**TABLA B**  
**PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD EN HOMBRES EN**  
**MÉXICO EN EL AÑO DE 1993\*\***

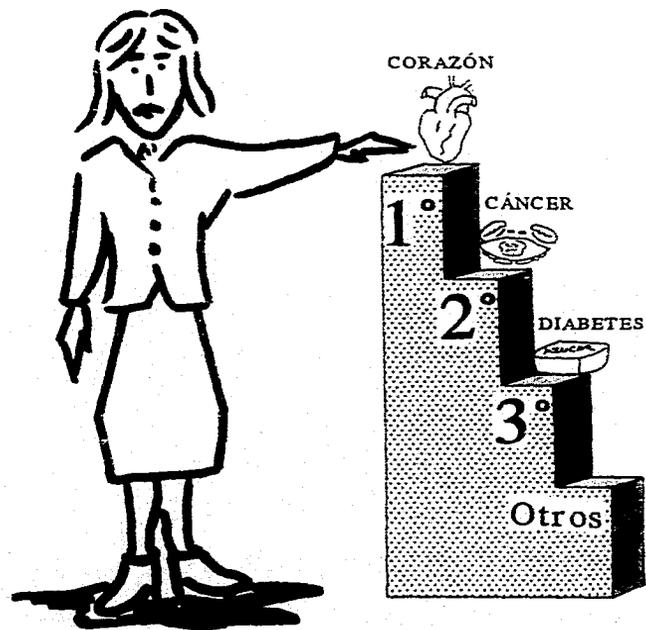


| CAUSAS DE MORTALIDAD             | No. DE DEFUNCIONES |
|----------------------------------|--------------------|
| 1° Enfermedades del corazón      | 29,410             |
| Enfermedad isquémica del corazón | 18,842*            |
| 2° Accidentes                    | 28,765             |
| Tráfico de vehículos de motor    | 11,338*            |
| 3° Tumores malignos              | 21,128             |
| Tráquea, bronquios y pulmón      | 4,044*             |
| Próstata                         | 2,708*             |
| Estómago                         | 2,455*             |
| Otros                            | 156,658            |

\*Nota: No. de defunciones por tipo de enfermedad

\*\* Tomado de (14)

**TABLA C**  
**PRINCIPALES CAUSAS DE MORTALIDAD EN MUJERES EN MÉXICO**  
**EN EL AÑO DE 1993\*\***



| CAUSAS DE MORTALIDAD             | No. DE DEFUNCIONES |
|----------------------------------|--------------------|
| 1° Enfermedades del corazón      | 29,000             |
| Enfermedad isquémica del corazón | 15,174*            |
| 2° Tumores malignos              | 23,811             |
| Cuello uterino                   | 4,369*             |
| Mama                             | 2,718*             |
| Estómago                         | 2,149*             |
| 3° Diabetes melitus              | 15,730             |
| Otros                            | 111,833            |

\*Nota: No. de defunciones por tipo de enfermedad

\*\* Tomado de (14)

TABLA D

DISTRIBUCION DE CASOS DE NEOPLASIAS MALIGNAS POR ENTIDAD FEDERATIVA  
EN MEXICO, 1993. \*

| <u>ESTADO</u>      | <u>No. DE HABITANTES</u> | <u>No. DE NEOPLASIAS</u> | <u>% DE NEOPLASIAS</u> |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|
| Aguas Calientes    | 770,972                  | 254                      | 0.03                   |
| Baja California N. | 1,908,434                | 634                      | 0.03                   |
| Baja California S. | 351,690                  | 49                       | 0.01                   |
| Campeche           | 569,417                  | 28                       | 0.004                  |
| Coahuila           | 2,040,048                | 1,744                    | 0.08                   |
| Colima             | 458,607                  | 202                      | 0.04                   |
| Chiapas            | 3,436,574                | 266                      | 0.007                  |
| Chihuahua          | 2,503,515                | 1,690                    | 0.06                   |
| Distrito Federal   | 8,276,345                | 19,309                   | 0.2                    |
| Durango            | 1,394,571                | 905                      | 0.06                   |
| Guanajuato         | 4,170,885                | 812                      | 0.01                   |
| Guerrero           | 2,732,699                | 833                      | 0.03                   |
| Hidalgo            | 1,945,514                | 573                      | 0.02                   |
| Jalisco            | 5,693,177                | 2,677                    | 0.04                   |
| Estado de México   | 10,705,862               | 429                      | 0.004                  |
| Michoacan          | 3,723,543                | 742                      | 0.01                   |
| Morelos            | 1,259,170                | 382                      | 0.03                   |
| Nayarit            | 871,716                  | 116                      | 0.01                   |
| Nuevo León         | 3,336,044                | 5,913                    | 0.1                    |
| Oaxaca             | 3,207,147                | 975                      | 0.02                   |
| Puebla             | 4,406,652                | 2298                     | 0.05                   |
| Querétaro          | 1,126,143                | 350                      | 0.03                   |
| Quintana Roo       | 577,419                  | 13                       | 0.002                  |
| Sn Luis Potosí     | 2,088,544                | 219                      | 0.01                   |
| Sinaloa            | 2,341,346                | 1,531                    | 0.06                   |
| Sonora             | 1,866,757                | 660                      | 0.03                   |
| Tabasco            | 1,595,487                | 52                       | 0.003                  |
| Tamaulipas         | 2,351,663                | 531                      | 0.02                   |
| Tlaxcala           | 812,744                  | 41                       | 0.005                  |
| Veracruz           | 6,405,478                | 1,708                    | 0.02                   |
| Yucatán            | 1,390,318                | 1,489                    | 0.1                    |
| Zacatecas          | 1,369,493                | 493                      | 0.03                   |
| <b>Total</b>       | <b>85,687,972</b>        | <b>47918</b>             | <b>0.05</b>            |

\*Tomado de (7, 13)

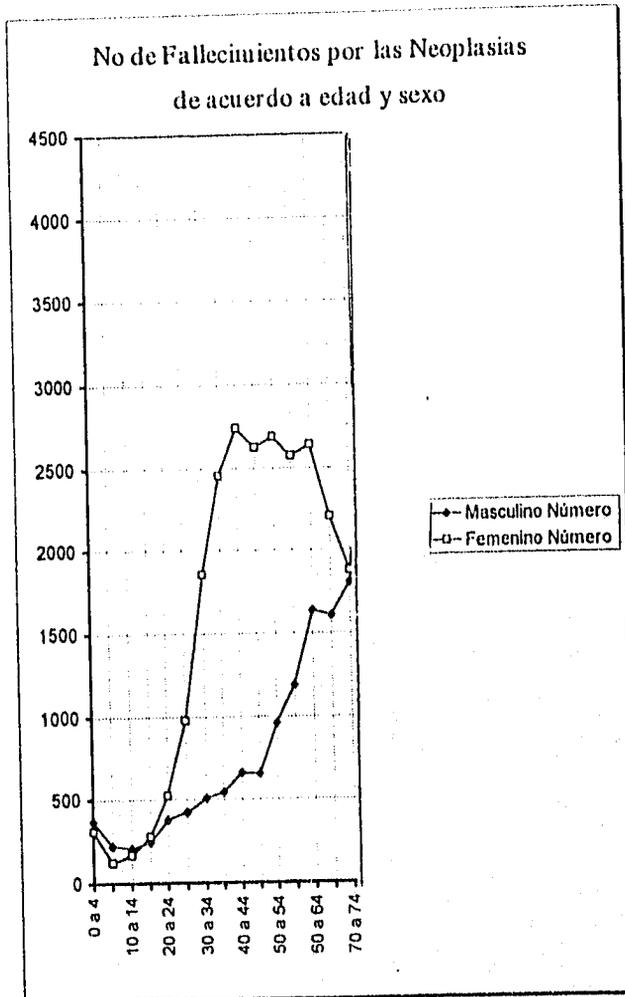
TABLA E

**DISTRIBUCION DE CASOS DE NEOPLASIAS MALIGNAS  
POR EDAD Y SEXO, EN MEXICO 1993**

| Grupos de<br>por edad | Masculino     |            | Femenino      |            | TOTAL         |            |
|-----------------------|---------------|------------|---------------|------------|---------------|------------|
|                       | Número        | %          | Número        | %          | Numero        | %          |
| 0 a 4                 | 371           | 2.2        | 312           | 1          | 683           | 1.4        |
| 5 a 9                 | 223           | 1.3        | 123           | 0.4        | 346           | 0.7        |
| 10 a 14               | 210           | 1.3        | 168           | 0.5        | 378           | 0.8        |
| 15 a 19               | 248           | 1.8        | 281           | 0.9        | 529           | 1.2        |
| 20 a 24               | 382           | 2.3        | 526           | 1.7        | 908           | 1.9        |
| 25 a 29               | 427           | 2.6        | 979           | 3.1        | 1,406         | 2.9        |
| 30 a 34               | 510           | 3.1        | 1,854         | 5.9        | 2,364         | 5          |
| 35 a 39               | 546           | 3.3        | 2,456         | 7.9        | 3,002         | 6.3        |
| 40 a 44               | 661           | 4          | 2,739         | 8.8        | 3,400         | 7.1        |
| 45 a 49               | 655           | 4          | 2,624         | 8.4        | 3,279         | 6.9        |
| 50 a 54               | 962           | 5.8        | 2,687         | 8.6        | 3,649         | 7.6        |
| 55 a 59               | 1,190         | 7.2        | 2,573         | 8.2        | 3,763         | 7.9        |
| 60 a 64               | 1,634         | 9.8        | 2,640         | 8.4        | 4,274         | 8.9        |
| 65 a 69               | 1,605         | 9.7        | 2,204         | 7.1        | 3,809         | 8          |
| 70 a 74               | 1,805         | 10.9       | 1,875         | 6          | 3,680         | 7          |
| 75 y más              | 2,558         | 15.4       | 2,713         | 8.7        | 5,271         | 11         |
| se ignora             | 2,543         | 15.3       | 4,489         | 14.4       | 7,032         | 14.7       |
| <b>Total</b>          | <b>16,580</b> | <b>100</b> | <b>31,243</b> | <b>100</b> | <b>47,823</b> | <b>100</b> |

\*Tomado de (13)

TABLA F



\*Tomado de (13)

ESTA TESIS NO DEBE  
VALER DE LA BIBLIOTECA

## 4. CONCLUSIONES

Como hemos visto, el cáncer es el "enemigo en casa " que se origina a partir de nuestros tejidos, y se alimenta de lo que consumimos. A pesar de ello, este tejido parece desconocer su origen y se desarrolla, invadiendo todo el organismo hasta destruirlo.

La ciencia y la tecnología ha avanzado de tal forma que ya es posible conocer a nivel molecular lo que ocurre dentro de las células, sus reacciones así como de sus mecanismos de defensa, sin embargo, aún no se conoce con exactitud cual es el mecanismo que lleva a este crecimiento repentino y descontrolado de las células.

Los estudios hasta ahora logrados, conducen a la teoría de que el cáncer tiene un origen genético, y si es así, toca a los ingenieros en genética encontrar los genes que lo portan. Pero nos corresponde a cada uno de nosotros el evitar que estos genes despierten e inicien la enfermedad, y esto es evitando en lo posible aquellos agentes externos que pueden activar a estos genes.

Los agentes externos más comúnmente conocidos son el tabaco, los alimentos contaminados y aquellos contaminantes ambientales que día a día van en aumento.

A lo largo de este trabajo, se presentaron una gran variedad de sustancias con efectos farmacológicos que tienen como principal función, el de actuar contra las neoplasias. Sin embargo, cuando una neoplasia ya se ha diseminado, estos antineoplásicos son sólo paliativos y son utilizados con el fin de ayudar al paciente a prolongar su vida, o de hacerle menos penosa su existencia.

Si se analiza todos los efectos secundarios que se padecen por estos medicamentos es necesario que deban ser conocidos y considerados por el paciente y evaluados cuidadosamente por el médico especialista, tomando en cuenta los logros que se obtendrán con el tratamiento elegido, y evitarle al paciente mayores padecimientos además del producido por el cáncer en sí.

En la actualidad los médicos hablan de que hay un 60% de cánceres curables. Esto es cierto en parte, por que en realidad depende del tipo de cáncer, ya que como sabemos hay algunas enfermedades con mayor malignidad que otras; el grado de diseminación, su velocidad de crecimiento, los órganos afectados, la respuesta al tratamiento y el estado de animo del paciente. Por lo tanto, la atención de los especialistas se concentra en la prevención. Una de las formas más conocidas es el de evitar el fumar, ya que del 85-95% de los cánceres del pulmón son causados por el tabaco, el cual también es causante del cáncer de esófago, laringe y boca; así mismo se ha encontrado que contribuye en el desarrollo de cáncer de vejiga, páncreas y riñones. El riesgo de desarrollar cáncer por el tabaco, es proporcional al tiempo de fumarlo.

Otra forma de prevención es por medio de la dieta, ya que se han encontrado pruebas directas de la forma en que los alimentos contribuyen al desarrollo del cáncer. Se estima que el riesgo disminuye hasta un 30% al reducir el consumo de grasas, el aumentar la ingesta de fibras y moderar el consumo de alcohol.

Los especialistas recomiendan tomar el retinol o vitamina A, la cual posee cualidades de proteger contra los tumores como el de piel, mama, vejiga, pulmón, laringe y faringe. La vitamina C, muestra un efecto protector en cánceres de estómago, esófago, intestino y cuello uterino. La vitamina E tiene efecto protector hacia el cáncer de mama, pulmón e intestino. Y la vitamina D, es de utilidad para proteger contra el cáncer de pulmón y colon, aunque no es conveniente ingerir en exceso a las vitaminas por que también tiene efectos contraproducentes. Lo que queda por definir son las concentraciones y las concentraciones y la constancia de la aplicación de estas vitaminas.

Las recomendaciones que expresan los especialistas en general para prevenir en los posible el cáncer son:

- a) Reducir el consumo de grasas saturadas e insaturadas, las cuales tienen relación con el cáncer de mama y colon.

b) Comer frutas, vegetales y cereales integrales, debido a que su consumo ayuda a disminuir el riesgo de cáncer.

c) Minimizar el consumo de alimentos preservados, salados y ahumados, ya que en los países en donde su dieta se basa en éste tipo de alimentos, presentan gran incidencia de cáncer en esófago y estómago.

d) Consumir moderadamente el alcohol, ya que este junto con el tabaco contribuyen a la formación del cáncer gastrointestinal así como del respiratorio.

Lo que es de extrañar es que el aumento de cáncer en tracto respiratorio es notorio en épocas en que nuestro ambiente atmosférico se ve altamente contaminado, y los médicos se encuentran día a día con dificultades mayores por la gran cantidad de pacientes con éste y otras enfermedades respiratorias.

Pero no todo está perdido, ya que surge una tecnología basada en el aprovechamiento de nuestro organismo, como es el de los moduladores biológicos, la cual día a día adquiere más fuerza.

Mientras el hombre no se da por vencido y siga avanzando a pasos agigantados, como lo ha venido realizando durante este último siglo (expresado por Carl Sagan), hay esperanza de encontrar la curación o de evitar que se desate el mecanismo que lo inició.

---

## GLOSARIO

**ADN:** Acido Desoxirribonucleico.

**Adyuvante:** Sustancia que ayuda a otra; inmunológico estimulador no específico.

**Alopecia:** Calvicie; enfermedad con caída del pelo, ausencia de pelo de zonas cutáneas donde habitualmente se encuentra presente.

**Amenorrea:** Ausencia o suspensión anormal de las menstruaciones; llamada también amenia.

**Anafilaxis:** Manifestaciones de la hipersensibilidad en la que el individuo sensibilizado a un antígeno o hapteno tiene como resultado distrés respiratorio, con riesgo para la vida.

**Aplasia:** Falta de desarrollo de un órgano o tejido o de los productos celulares de un órgano o tejido.

**Apoptosis:** Fragmentación de una célula en partículas recubiertas por una membrana que son eliminadas por fagocitosis.

**Aracnoiditis:** Inflamación de los aracnoides; *aracnoide* membrana interpuesta entre la dura madre y la piamadre y cubre al encéfalo.

**Asépsia:** Que no sufre infección. Prevención del contacto con microorganismos.

**Ataxia:** Falla de coordinación muscular.

**Atrofia:** Agotamiento; disminución de las dimensiones de las células, tejido, órgano o partes.

**Azoospermia:** Falta o deficiencia de formación de espermatozoos en el semen.

**Braquiterapia:** En radiología, terapia con radiación ionizante aplicada a la superficie del cuerpo o localización a corta distancia del área corporal sometida a tratamiento.

**Caquexia:** Estado profundo e interno de un trastorno constitucional; mala salud general y nutrición.

**Cistitis:** Inflamación de la vejiga.

**Citostático:** Cierre de los capilares por leucocitos en las primeras fases de la inflamación.

**Citotoxicidad:** El grado en el cual un agente posee una acción destructiva específica sobre ciertas células. Se refiere particularmente a la lisis celular por fenómenos inmunes y fármacos antineoplásicos.

**Conjuntivitis:** Inflamación de la conjuntiva, *conjuntiva*, delicada membrana que reviste a los párpados y que cubre a la superficie expuesta de la esclerosis.

**Dermatitis:** Inflamación de la piel.

**Diferenciación celular:** Acción de adquirir características completamente individuales, como ocurre en la diversificación de las células.

**Diuresis:** Orinar, expulsar la orina. Excreción aumentada de la orina.

**Eritema:** Enrojecimiento de la piel.

**Erupción maculopopular:** Acción de brotar, de máculas o pápulas.

**Estomatitis:** Inflamación de la mucosa oral debido a factores locales o sistémicos que pueden afectar a la mucosa bucal, labios, paladar, lengua, suelo de la boca y encía.

**Estroma:** Tejido de sostén matriz de un órgano, en contraste con su elemento funcional o parénquima.

**Excisión:** Ablación o extirpación quirúrgica.

**Fibroblastos:** Célula del tejido conectivo y forma los tejidos fibrosos en el cuerpo como los tendones.

**Fibrosis:** Formación de tejido fibroso.

**Flebitis:** Inflamación de las venas.

**Ginecomastia:** Desarrollo excesivo de las glándulas mamarias miscelaneas, incluso hasta el estado funcional.

**Glucólisis:** Conversión enzimática anaérobica de glucosa en los compuestos más sencillos, lactato y piruvato.

**Hematopoyética:** Tejido productor de sangre.

**Hepatopatía:** Término general que se aplica a cualquier enfermedad del hígado.

**Hiper:** Prefijo que significa por encima, superior a, más de lo normal o excesivo.

**Hipernefomas:** Carcinoma de células renales.

**Hiperpigmentación:** Exceso de pigmentación.

**Hiperpiréxico:** Elevación extrema de la temperatura.

**Hipersensibilidad:** Más sensible que.

**Hipo:** Prefijo que significa por debajo, inferior o por debajo de lo normal.

**Hiposensibilidad:** Menos sensible que.

**Hipóxicas:** Disfunciones en el suministro de oxígeno en los tejidos.

**Histocompatibilidad:** Perteneciente a un donante y a un receptor que comparten a un número suficiente de antígenos, de forma que se acepte el injerto o permanezca funcional.

**Inanición:** Trastorno caracterizado por debilidad notable, pérdida extrema de peso y disminución del metabolismo, todo ello resulta de insuficiencia alimenticia prolongada.

**Incisión;** Abrir cortando.

**Inmunogénicos:** Sustancias que inducen una respuesta inmunitaria.

**Leucopenia:** Disminución de los leucocitos.

**Mialgias:** Dolor en los músculos.

**Mielitis:** Inflamación de la médula espinal.

**Mieloma:** Tumor compuesto por células del tipo que normalmente se encuentra en la médula ósea.

**Mielopatía:** Enfermedades de la médula ósea.

**Mitosis:** Forma de división celular.

**Mucositis:** Inflamación de las mucosas.

**Mutagénicos:** Sustancias capaz de producir mutaciones.

**Nasofaríngeo:** Parte de la faringe que esta situada por encima del paladar blando.

**Nefrosclerosis:** Endurecimiento del riñon.

**Nefropatía:** Enfermedad del riñon.

**Neurológicos:** Relativo al sistema nervioso.

**Neutropenia:** Disminución de los neutrófilos.

**Ototoxicidad:** Propiedad de ser venenoso o de ejercer efecto dañino sobre el octavo nervio o sobre los órganos de audición y el equilibrio.

**Pancitopenia:** Deficiencia de todos los elementos celulares de la sangre, anemia aplásica.

**Pancreatitis:** Inflamación del páncreas.

**Parenquima:** Los elementos esenciales de un órgano.

**Pericarditis:** Inflamación del pericardio.

**Plaquetopenia:** Disminución de las plaquetas.

**Pruriginosa:** De la naturaleza de prurito o que tiende a causarlo.

**Recidiva:** Proceso en el que el cáncer vuelve a desarrollar.

**Retinopatía:** Enfermedad de la retina

**Sufación:** Proceso de extenderse o difundirse.

**Teratogénicos:** Que tiende a producir anomalías de la formación.

**Traqueotomía:** Incisión de la tráquea.

**Trombocitopenia:** Disminución de los trombocitos

**Vasculitis:** Inflamación de un vaso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bishop E. Jerry y Waldhala P. Michael: *The Molecular Genetics of Cancer*. J. M. Science. Vol. 235, 1987.
2. Bonadonna G. ; Robustelle Della Coni G : *Manual de Oncología Médica*. Edit. Masson. S.A 1983. p.p. 175 - 183.
3. Campbell. E. Alisa R.: *Monoclonal Antibody and Immunosensor*. Reproduction of Rodent and Human Monoclonal Antibody. Londres 1991.
4. Consejo Nacional de Salud: *Cuadro Básico de Medicamentos*. Sistema Nacional de Salud 1991.
5. De Vita Vincent T., Jr.; Hellman Samuel, Rosenberg Steven A. : *Principles and Practice of Oncology*. 2º Edi. Editorial Interamericana. México. 1985. p.p. 353 - 405.
6. Doll R.; Pott R.; *Las causas del cáncer*. Salud Pública. De. Salvat. 1989.
7. ENADID: *Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica*. Metodología y Tabulaciones. 1992. p.p. 51 -53.
8. Epidemiología: *Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas*. México, 1993. p. 10.
9. Excel 5 Para Windows: *Paso a Paso*. de McGraw Hill. 1995. p.p. 3 -310.
10. Goodman G. Alfred Rall Theodor W. Nies Alan S.; TAYlor Palmer. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Edit. Panamericana. 1993. p.p. 1163 - 1222.
11. Haskell M. Charles: *Cancer Treatment*. 4º Edi. Edit. Saunders. 1995. p.p.3-75.
12. Hryniak W. M.; Levin M. N.; Levin L.: *Analysis of the dose intensity for chemotherapy in early (stage II) and advanced breast cancer*. NCL monogr 1986; (1); 87-75.
13. Instituto Nacional de Estadísticas Geográficas e Informáticas: *Información Estadística del Sector Salud y Seguridad Social*. Cuaderno No. 10. 1992. p.p. 45 - 47.
14. Instituto Nacional de Estadísticas Geográficas e Informáticas: *Información Estadística del Sector Salud y Seguridad Social*. Cuaderno No 11. 1993. p.p. 51 - 53.
15. Robbins Stanley: *Tratado de Patología*. De. 3º Edi. Interamericana, S.A. 1968. p.p. 81 - 119.
16. Rosenberg B.; VanCamp L.; Trosco J. E.; y Mansour V. H.; *Platinum compounds a new class of potent antitumor agents*. Nature, 1969: 222: 385-386.

17. Rosenberg B.; Van Camp L.; y Krigas T.; *Inhibition of cell division in Escherichia coli by*
18. Pludda J. M.; Broder S.; Yarchoan R.; *Therapy of AIDS and AIDS- asociated neoplasms.*  
Cancer Chemotherapy Biologic Response Modifiers 1992; 13: 404 - 439.
19. Pott Percival: *Chirurgical observations relative to the cataract polypus of the nose, the cancer of the serotum, the difèrent kinds of ruptures and the mortification of the toes and feet.*  
London 1775.