



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**Neoplasias:
Propuesta de material didáctico**

T E S I N A

**Que para obtener el Título de:
CIRUJANO DENTISTA**

Presenta:

CARLOS JAVIER BRITO MILLA

**DIRECTOR: C.D. MANUEL GARCÍA LUNA Y
GONZÁLEZ RUBIO**

ASESORA: C.D. VERÓNICA GÓMEZ GÓMEZ

MÉXICO, D.F.

2005

m. 342963



	Pág.
Introducción.	3
1. Neoplasias.	5
1.1. Definición.	
1.2. Sinónimos.	
1.3. Características generales.	6
2. Neoplasias benignas.	7
2.1. Características clínicas.	
2.2. Características histológicas.	8
2.3. Nomenclatura.	
3. Neoplasias malignas.	10
3.1. Características clínicas.	
3.2. Características histológicas.	
3.3. Nomenclatura.	11
4. Desarrollo de las neoplasias malignas.	14
4.1. Predisposición.	
4.1.1. Herencia.	
4.1.2. Raza.	16
4.1.3. Edad.	17
4.1.4. Género.	
4.2. Oncogenes y antioncogenes.	18
4.2.1 Mutación.	21
4.2.2 Deleción.	22
4.2.3 Translocación.	
4.3. Agentes carcinogénicos.	
4.3.1. Químicos.	24
4.3.2. Físicos.	26
4.3.3. Biológicos.	28
4.4. Ciclo celular y cáncer.	31
4.4.1. Alteración del ciclo celular.	32
4.4.2. Alteración del genoma.	33
4.5. Crecimiento tumoral.	35
4.5.1. Iniciación.	
4.5.2. Transformación.	36
4.5.3. Progresión.	
4.5.4. Proliferación.	37



ÍNDICE

4.5.5. Invasión.	
4.6. Criterios histológicos de malignidad.	38
4.6.1. Parámetros de displasia.	
4.6.2. Diferenciación y anaplasia.	
4.6.3. Velocidad de crecimiento	
4.6.4. Infiltración e invasión local.	39
4.7. Metástasis.	
4.7.1. Linfática.	42
4.7.2. Hematógena.	44
4.7.3. Cavidades corporales.	46
4.8. Clasificación TNM.	47
4.9. Monografía de las Neoplasias más frecuentes en México.	49
Conclusiones.	58
Referencias.	



INTRODUCCIÓN

El cáncer es una proliferación incontrolada de células que expresan diversos grados de diferenciación a sus precursores. Aunque no han sido identificadas las causas de la mayoría de los cánceres y los mecanismos de la carcinogénesis son poco claros, se cuenta con considerables datos acerca de los atributos biológicos de las neoplasias. Una amplia variedad de datos obtenidos de seres humanos y animales de experimentación sugiere que el proceso neoplásico no solo entraña proliferación celular, sino también una modificación de la diferenciación de los tipos celulares afectados. Así, en cierto sentido, se puede considerar al cáncer como una “burla” del desarrollo normal.

El cáncer no es una enfermedad nueva, por que se encontraron evidencias de tumores óseos en restos prehistóricos y la enfermedad se menciona en escritos antiguos de la India, Egipto, Babilonia y Grecia. La incidencia de enfermedades neoplásicas aumenta con la edad y es inevitable que la mayor longevidad de los tiempos modernos amplíe la población expuesta por este riesgo. En consecuencia, aunque sea por este motivo solamente, la incidencia global de los cánceres está aumentando. Los integrantes de generaciones anteriores no solían vivir lo suficiente como para adquirir muchos de los cánceres que son peculiares de la edad mediana y avanzada como el cáncer de próstata, colon, páncreas y riñón.

A pesar de las afirmaciones acerca de que la sociedad contemporánea esta sujeta a una “epidemia” de cáncer, o habrá de estarlo, la cantidad y la índole de las neoplasias malignas específicas para la edad no han cambiado mayormente en los últimos cinco decenios. La excepción notable, empero, es el cáncer de pulmón, enfermedad que evidentemente se debe al tabaquismo. El cáncer esta dentro de las primeras causas de muerte en México.



INTRODUCCIÓN

En el siguiente documento se muestra una pequeña investigación acerca de el cáncer en forma general, del como diferenciar la neoplasias benignas y malignas de acuerdo con sus características clínicas e histológicas, describir algunos fenómenos involucrados en el desarrollo de las neoplasias malignas, así como también explicar las etapas del crecimiento tumoral desde su inicio hasta su metástasis además dar una breve explicación sobre los cánceres mas frecuentes en México.

Todo esto tiene como objetivo apoyar al departamento de patología general en el programa de estudios, para poder unificar criterios sobre dicho tema y poder dar una herramienta que facilite el entendimiento a los alumnos de la facultad de odontología.



1. NEOPLASIAS.

1.1 Definición.

“Neoformación” o “nuevo crecimiento”, se define como una proliferación excesiva, incontrolada, autónoma e irreversible de células, con características morfológicas y funcionales que se diferencia de sus precursoras. En relación con el origen de todas las neoplasias, es fundamental la pérdida de la capacidad de respuesta a los controles normales del crecimiento, se define por tres puntos principales:

- a) Forma una masa anormal.
- b) Tiene un crecimiento excesivo, incontrolado y autónomo.
- c) Persiste aún después de desaparecer la causa que lo desencadenó.³

1.2. Sinónimos.

Es importante aclarar la existencia de otros tipos de crecimiento o proliferación, celulares que no son neoplasias, estas son: hiperplasia, hipertrofia, metaplasia y displasia, todos ellos producidos en forma controlada y que ceden al retirar el estímulo desencadenante.¹⁷

En la *hiperplasia*, hay un aumento absoluto del número de células de dimensiones normales, los tejidos y los órganos hiperplásicos presentan un aumento de volumen.¹⁷

La *hipertrofia* se presenta cuando las células aumentan su tamaño, este proceso se relaciona generalmente a tejidos cuyas células son permanentes, es decir, carecen de la capacidad para reproducirse en condiciones normales y tienen una demanda funcional mayor.¹⁷



La *metaplasia* es otra forma de proliferación celular anormal pero controlada, que se caracteriza en esencia, por la sustitución adaptativa de un tipo celular adulto y diferenciado por otro tipo de célula adulta o completamente diferenciada.¹⁷

La *displasia celular*, es un defecto en la maduración celular en un epitelio de revestimiento.¹⁷

Se considera más adecuado llamar atipia celular a los cambios que a nivel microscópico presentan las células, ellos son indicadores del grado de alteración que presenta un tejido y van desde una atipia leve, hasta un carcinoma in situ o bien ser ya una lesión invasiva.¹⁷

La atipia celular varía de un tejido a tejido pero en términos generales las características más comunes son: hipercromatismo nuclear, nucleolos prominentes, pérdida de la relación nucleocitoplasma, figuras mitóticas aumentadas, mitosis anormales, falta de cohesión celular, pérdida de la estratificación, aumento del estrato basal y queratinización individual (en epitelios). Lo anteriormente señalado puede dar pauta para diferenciar una neoplasia benigna de una maligna.¹⁷

1.3. Características generales.

En el lenguaje médico habitual las neoplasias suelen denominarse *tumores* (tumefacción) y de su estudio se encarga la oncología (*de oncos* [[tumor]] y *logos* [[estudio de]]). Es importante dividir las neoplasias benignas y malignas, una división que se basa en un juicio sobre comportamiento clínico potencial de cada tumor.¹



A los tumores malignos se les denomina en conjunto *cánceres*, palabra que se deriva del vocablo latino que significa *cangrejo*, ya que se adhiere de forma obstinada a lo que se agarra y de manera parecida a un cangrejo.¹

Todos los tumores benignos o malignos, tienen dos componentes básicos: 1) el parénquima, constituido por las células neoplásicas o transformadas y 2) el estroma de sostén no neoplásico, procedente del huésped y formado por tejido conjuntivo y vasos sanguíneos. El parénquima de la neoplasia determina su comportamiento biológico y de él procede el nombre que recibe cada una. El estroma aporta la irrigación y el sostén para el crecimiento de las células parenquimatosas, por lo que es esencial para el desarrollo de la neoplasia.¹

2. NEOPLASIAS BENIGNAS.

2.1. Características clínicas.

- Tipo de Crecimiento: Expansivo/compresivo.
- Velocidad de Crecimiento: Usualmente lento.
- Evolución: Puede estacionar o reagredir.
- Límites: Nítidos, a veces con cápsula o pseudo cápsula.
- Ulceraciones: Poco frecuentes.
- Metástasis: Ausentes.
- Recidivas: Casi siempre ausentes.
- Anemia: Casi siempre ausentes.
- Alteraciones concomitantes: Atrofia compresiva.
- Degeneraciones necrosis/hemorragias: Escasas o ausentes.
- Función orgánica: Frecuentemente conservada.
- Implicaciones clínicas: Por localización de accidentes.¹⁸



A los tumores malignos se les denomina en conjunto *cánceres*, palabra que se deriva del vocablo latino que significa *cangrejo*, ya que se adhiere de forma obstinada a lo que se agarra y de manera parecida a un cangrejo.¹

Todos los tumores benignos o malignos, tienen dos componentes básicos: 1) el parénquima, constituido por las células neoplásicas o transformadas y 2) el estroma de sostén no neoplásico, procedente del huésped y formado por tejido conjuntivo y vasos sanguíneos. El parénquima de la neoplasia determina su comportamiento biológico y de él procede el nombre que recibe cada una. El estroma aporta la irrigación y el sostén para el crecimiento de las células parenquimatosas, por lo que es esencial para el desarrollo de la neoplasia.¹

2. NEOPLASIAS BENIGNAS.

2.1. Características clínicas.

- Tipo de Crecimiento: Expansivo/compresivo.
- Velocidad de Crecimiento: Usualmente lento.
- Evolución: Puede estacionar o reagredir.
- Límites: Nítidos, a veces con cápsula o pseudo cápsula.
- Ulceraciones: Poco frecuentes.
- Metástasis: Ausentes.
- Recidivas: Casi siempre ausentes.
- Anemia: Casi siempre ausentes.
- Alteraciones concomitantes: Atrofia compresiva.
- Degeneraciones necrosis/hemorragias: Escasas o ausentes.
- Función orgánica: Frecuentemente conservada.
- Implicaciones clínicas: Por localización de accidentes.¹⁸



2.2. Características histológicas.

- Estructura tisular típica del tejido de origen.
- Vascularización casi normal.
- Frecuencia de mitosis raras.
- Mitosis normal.
- Celularidad: Normal o aumentada.
- Tamaño y forma celular: Regular e isomorfa (homeotipia/monotonía celular).
- Citoplasma semejante al de la célula de origen.
- Núcleo semejante al de la célula de origen.
- Relación Núcleo/ citoplasma: Semejante al del tejido de origen.
- Alteraciones cromosómicas raras.

2.3. Nomenclatura.

En general, el nombre de los tumores benignos se forma uniendo el sufijo *oma* al tipo celular del que procede la neoplasia. Así, una neoplasia benigna de tejido fibroso es un *fibroma* y una neoplasia cartilaginosa será un *condroma*. La nomenclatura de las neoplasias epiteliales benignas es más compleja, ya que unas veces se clasifican según su patrón microscópico y por último, otras en función de sus células de origen. A continuación se ofrecen algunos ejemplos.

El término *adenoma* se aplica a las neoplasias epiteliales benignas que producen patrones glandulares y a las derivadas de las glándulas, aunque no muestren necesariamente un patrón glandular. Así, una neoplasia epitelial benigna que nace de las células de los túbulos renales y que crece con un patrón pseudoglandular, se denominará adenoma, al igual que una



neoplasia de células epiteliales benignas que no reproduce un patrón glandular pero procede de la corteza suprarrenal.¹

Los *papilomas* son neoplasias epiteliales benignas que crecen sobre cualquier superficie, adoptando un aspecto macro y microscópico digitiforme. Un *pólipo* es una neoplasia que se proyecta sobre una superficie mucosa como por ejemplo, la intestinal, formando una estructura visible a simple vista. Aunque este término suele utilizarse para las neoplasias benignas, algunos malignos también adoptan un aspecto de pólipo. En ocasiones, sobre todo en el colon, el término se aplica a proliferaciones no neoplásicas, que forman masas polipoides.¹

El *teratoma* está compuesto de diversos tipos de células parenquimatosas representativas de más de una capa, habitualmente de las tres. Los *cistoadenomas* son masas quísticas huecas; los más típicos son los del ovario. Un resto ectópico de tejido normal se denomina coristoma.¹

El *hamartoma* es una masa desorganizada pero madura de células especializadas propias de la localización en cuestión. Así un hamartoma pulmonar puede contener islotes de cartílago, vasos sanguíneos, estructuras de tejido bronquial y tejido linfóide.¹

Las neoplasias mixtas con varios tipos de tejidos no deben confundirse con los *teratomas*, que contienen células o tejidos identificables, maduros o inmaduros representativos de más de una capa de células germinales o incluso de las tres. Los teratomas derivan de las células pluripotenciales como las que se encuentran en condiciones normales en el ovario y el testículo y a veces, de manera anómala secuestradas en restos embrionarios situados en la línea media. Estas células son capaces de diferenciarse hacia cualquiera de los tipos celulares presentes en el



organismo de un adulto, por lo que no resulta sorprendente que puedan dar lugar a neoplasias que simulan de forma combinada, fragmentos de hueso, epitelio, músculo, grasa, nervio y otros tejidos. Cuando todos estos componentes están bien diferenciados, el tumor es un *teratoma benigno* (maduro); si lo está menos se tratará de un *teratoma inmaduro*, potencial o claramente maligno. ¹ (cuadro 1)

3. NEOPLASIAS MALIGNAS.

3.1. Características clínicas.

- Muestran generalmente una proliferación rápida aunque con notables diferencias. Por lo tanto, hallamos frecuentemente un aumento en la mitosis y a veces un ritmo errático.
- Núcleos de tamaño fuertemente variables (anisonucleosis) y formas anormales del núcleo (polimorfismo nuclear).
- Ausencia total de los rasgos diferenciativos es calificada con el término de anaplasia, pudiendo ser tan absoluta que resulte imposible deducir la histogénesis del tumor.
- Todas crecen por infiltración invasión y destrucción progresiva del tejido que las rodea.

3.2. Características histológicas.

- Poseen una estructura atípica, con escasa o nula semejanza con las células originarias.
- Son anaplásicas (sin diferenciación).
- Tienen un crecimiento es rápido y se infiltran.
- Presentan metástasis.
- No presentan cápsula.



organismo de un adulto, por lo que no resulta sorprendente que puedan dar lugar a neoplasias que simulan de forma combinada, fragmentos de hueso, epitelio, músculo, grasa, nervio y otros tejidos. Cuando todos estos componentes están bien diferenciados, el tumor es un *teratoma benigno* (maduro); si lo está menos se tratará de un *teratoma inmaduro*, potencial o claramente maligno. ¹ (cuadro 1)

3. NEOPLASIAS MALIGNAS.

3.1. Características clínicas.

- Muestran generalmente una proliferación rápida aunque con notables diferencias. Por lo tanto, hallamos frecuentemente un aumento en la mitosis y a veces un ritmo errático.
- Núcleos de tamaño fuertemente variables (anisonucleosis) y formas anormales del núcleo (polimorfismo nuclear).
- Ausencia total de los rasgos diferenciativos es calificada con el término de anaplasia, pudiendo ser tan absoluta que resulte imposible deducir la histogénesis del tumor.
- Todas crecen por infiltración invasión y destrucción progresiva del tejido que las rodea.

3.2. Características histológicas.

- Poseen una estructura atípica, con escasa o nula semejanza con las células originarias.
- Son anaplásicas (sin diferenciación).
- Tienen un crecimiento es rápido y se infiltran.
- Presentan metástasis.
- No presentan cápsula.



- Su forma de crecimiento y extensión es irregular.
- Su vascularización es irregular.
- Comúnmente presentan ulceraciones y necrosis.
- Presentan núcleos gigantes o multinucleación.
- Muestra anisocariosis o tamaños variables, polimorfismo o núcleos redondeados a extremadamente irregulares.
- Poseen un citoplasma basófilo.
- Presentan mitosis muy frecuentes y aceleradas. Las figuras mitóticas puede ser anormales con husos tripolares o tetrapolares, o con dispersión anárquica de los cromosomas.
- Presentan pocos organelos.
- Presentan invasión tisular o vascular.
- Sus efectos clínicos son generales y no locales como en el caso de las neoplasias benignas.
- Comúnmente presentan síndromes paraneoplásicos.
- El nucléolo es único múltiple y está aumentado de tamaño y de forma irregular.³

3.3. Nomenclatura.

La nomenclatura de las neoplasias malignas es muy similar a la de las benignas, con algunas adiciones y excepciones. Las neoplasias malignas que surgen de los tejidos mesenquimatosos o sus derivados se denominan *sarcomas*. Un cáncer del tejido fibroso es un *fibrosarcoma* y una neoplasia maligna formada por condrocitos es un *condrosarcoma*. Los sarcomas se designan por su histogenia (es decir, según el tipo celular del que proceden). Las neoplasias malignas de origen epitelial se denominan *carcinomas*. Debe recordarse que los epitelios del organismo proceden de las tres capas de células germinales; una neoplasia maligna originada en el epitelio de los



túbulos renales (mesodermo) será un carcinoma y lo mismo sucederá con los cánceres derivados de la piel (ectodermo) o del revestimiento epitelial del intestino (endodermo). Es evidente que el mesodermo puede dar lugar a carcinomas (epiteliales) y sarcomas (mesenquimatosos). Los carcinomas pueden definirse con mayor precisión. Así, un *carcinoma epidermoide* es una neoplasia cuyas células se parecen a las del epitelio pavimentoso estratificado y un *adenocarcinoma* es una lesión en que las células epiteliales malignas crecen según su patrón glandular. A veces es posible identificar el tejido u órgano de origen, como sucede cuando se habla de un adenocarcinoma de células renales o un colangiocarcinoma (originado en los conductos biliares). En ocasiones, el tumor crece sin adoptar un patrón concreto y en estos casos se habla de *carcinomas indiferenciados*.¹

Las células parenquimatosas de una neoplasia sea benigna o maligna, son similares entre sí, ya que todas proceden de una única célula progenitora. Sin embargo en algunos casos la célula precursora puede sufrir una *diferenciación divergente*, lo que da lugar a las denominadas neoplasias mixtas de los que el mejor ejemplo es el que se origina en las glándulas salivales. Estas neoplasias muestran componentes claramente epiteliales dispersos en un estroma de aspecto fibromixoide en el que a veces, se encuentra islotes de cartílago o hueso. Se cree que todos estos elementos diversos proceden de células epiteliales o mioepiteliales de las glándulas salivales y el nombre preferido para estas neoplasias es el de *adenoma pleomorfo*. El fibroadenoma de la mama femenina es otra neoplasia mixta frecuente, formado por una muestra de elementos ductales proliferantes (adenoma) inmersos en un tejido fibroso laxo (fibroma). Aunque los estudios realizados indican que únicamente el componente fibroso es neoplásico, el término *fibroadenoma* sigue siendo de uso habitual.¹ (cuadro 1)



Cuadro1. Nomenclatura de los tumores

NOMENCLATURA DE LOS TUMORES		
TEJIDO DE ORIGEN	BENIGNO	MALIGNO
I. Compuestos por un tipo de célula parenquimatosa		
A. Tumores mesenquimales		
1. Tejido conectivo y derivados	Fibroma Lipoma Condroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma
2. Endotelio y tejidos relacionados		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Angiosarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Sinovio		Sarcoma sinovial
Mesotelio		Mesotelioma
Cubiertas del cerebro	Meningioma	Meningioma invasor
3. Células hemáticas y relacionadas		
Células hematopoyéticas		Leucemias
Tejido linfoide		Linfomas malignos
4. Músculo		
Liso	Leiomioma	Leiomiomasarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
B. Tumores epiteliales		
1. Escamoso estratificado	Papiloma de células escamosas	Carcinoma de células escamosas
2. Células basales de la piel o anejos		
3. Revestimiento epitelial De glándulas o conductos		Carcinoma basocelular
4. Vías respiratorias	Adenoma Papiloma Cistoadenoma	Adenocarcinoma Carcinoma papilar Cistoadenocarcinoma Carcinoma broncogénico [Adenoma] bronquial (carcinoide)
5. Neuroectodermo		Melanoma maligno
6. Epitelio renal	Nevus	Carcinoma de células renales
7. Hepatocitos	Adenoma de células hepáticas	Carcinoma hepatocelular
8. Epitelio de la vía urinaria (transicional)	Papiloma de células transicionales	Carcinoma de células transicionales
9. Epitelio placentario (trofoblasto)		Coriocarcinoma
10. Epitelio testicular (células germinales)	Mola hidatidiforme	Seminoma
II. Más de un tipo de célula neoplásica		
Tumores mixtos		
1. Glándula salivar	Adenoma pleomórfico (tumor mixto de origen salivar)	Tumor mixto maligno de glándula salivar
2. Mama	Fibroadenoma	Cistosarcoma filodes maligno
3. Primordio renal		Tumor de Wilms
III. Más de un tipo de célula neoplásica		
Derivado de más de un estrato germinativo		
Teratógeno		
1. Células totipotenciales en las gónadas o en restos embrionarios	Teratoma maduro, quiste dermoide	Teratoma inmaduro, teratocarcinoma

Tomado del Cotran, Kumar, Robbins. *Patología estructural y funcional*. 6ª ed. 2001. Pág. 274



4. DESARROLLO DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS.

4.1. Predisposición.

Debido a que el cáncer es un trastorno del crecimiento y del comportamiento celular, su causa última ha de definirse a nivel celular y subcelular. Sin embargo, el estudio de los patrones de cáncer en las poblaciones puede contribuir de forma sustancial al conocimiento de los orígenes del cáncer. Por ejemplo, el concepto de que los productos químicos pueden causar cáncer nació de las astutas observaciones de Sir Percival Pott, que relacionó el aumento de cáncer de escroto en los deshollinadores con la exposición crónica al hollín. Por tanto, se pueden lograr importantes conocimientos respecto a la etiología del cáncer por estudios epidemiológicos que relacionen influencias ambientales, raciales y culturales concretas con la aparición de neoplasias malignas. Además, ciertas enfermedades asociadas a un aumento del riesgo de padecer cáncer pueden brindar información sobre la patogenia de los tumores malignos.¹

4.1.1. Herencia.

Los datos actuales indican que en un gran número de tipos de cáncer, incluyendo los más frecuentes, no solo existen influencias ambientales sino también predisposiciones hereditarias. Por ejemplo, el cáncer de pulmón está claramente relacionado con la mayoría de los casos con el fumar cigarrillos; sin embargo se ha demostrado que la mortalidad por cáncer de pulmón es cuatro veces mayor en los parientes no fumadores de pacientes con cáncer de pulmón que en los parientes no fumadores de los mismos.



Cuadro 2. Predisposición hereditaria a padecer cáncer.

PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A PADECER CÁNCER
Síndromes de cáncer hereditario (autonómicos dominantes)
Predisposición hereditaria señalada por una historia familiar cargada de cánceres infrecuentes o fenotipo marcador asociado, o ambos.
Retinoblastoma familiar
Síndromes de neoplasia endocrina múltiple
Neurofibromatosis de tipo 1 y 2
Síndrome de Von Hippel-Lindau
Cánceres familiares
Agregación familiar evidente de casos de cáncer, pero el papel de la predisposición heredada puede no estar claro en un caso no determinado.
Cáncer de mama
Cáncer de ovario
Cánceres de colon distintos de la poliposis adenomatosa familiar
Síndromes autosómico recesivos de reparación defectuosa del ADN
Xeroderma
Ataxia telangiectasia
Síndrome de Bloom
Anemia de Fanconi

Tomado de Ponder, B.A.J. modificado: Inherited predisposition to cancer *Trends Genet* 6:213, 1990.

SÍNDROMES CANCEROSOS HEREDITARIOS.

En ellos se incluyen varios cánceres bien definidos en los que la herencia de un único gen mutante aumenta llamativamente el riesgo de desarrollar una neoplasia. La predisposición a estas neoplasias muestra un patrón de herencia autosómica dominante.¹

Los síndromes cancerosos hereditarios tienen varias características:

- En cada síndrome, los tumores afectan a localizaciones y tejidos específicos. Por ejemplo, en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, están implicados el tiroides, las paratiroides y las suprarrenales. No hay un incremento del riesgo de padecer cánceres en general.
- Los tumores de este grupo con frecuencia se asocian a un fenotipo marcador específico. Por ejemplo, puede haber múltiples tumores benignos en el tejido afectado, como ocurre en la poliposis familiar de colon y en la neoplasia endocrina múltiple.
- Como en otros trastornos autosómicos dominantes, se observan tanto una penetrancia incompleta como una expresividad variable.¹ (cuadro 2)



4.1.2. Raza.

Se han establecido múltiples diferencias en la incidencia del cáncer entre las distintas razas. Pueden servir como ejemplos la mayor frecuencia de cáncer de cérvix entre las mujeres de raza negra, de cáncer de útero entre las de raza blanca, de cáncer de colon entre los anglosajones y de cáncer de vesícula entre los hispanoamericanos.³

Algunas de estas variaciones en la incidencia de cáncer obedecen a factores ambientales como la dieta, ocupación y estilo de vida, pero debe existir también un factor genético racial, como lo demuestran los estudios epidemiológicos realizados en grandes movimientos migratorios, como los negros en América, japoneses en California o indios en Inglaterra.³

La mortalidad por carcinoma de estómago, tanto en varones como en mujeres, es siete a ocho veces mayor en Japón que en Estados Unidos. Por el contrario, la tasa de mortalidad por carcinoma de pulmón es ligeramente superior al doble en Estados Unidos que en Japón y en Bélgica es aún mayor que en Estados Unidos las muertes por cáncer, en gran medida causadas por melanocarcinomas, son seis veces más frecuentes en Nueva Zelanda que en Islandia, lo que probablemente puede atribuirse a diferencias en la exposición al sol. Aunque no pueden descartarse predisposiciones raciales, generalmente se cree que la mayoría de estas diferencias geográficas son consecuencia de influencias ambientales. La mejor manera de poner esto de manifiesto es comparar las tasas de mortalidad de los inmigrantes japoneses a Estados Unidos y de los japoneses nacidos en Estados Unidos de progenitores inmigrantes, con los residentes de mucho tiempo en ambos países. Esto sugiere vivamente que los factores ambientales y culturales tienen más peso que la predisposición genética.¹



4.1.3. Edad.

La edad ejerce una influencia importante sobre la probabilidad de sufrir cáncer. Como todo el mundo conoce, la mayoría de los carcinomas ocurren en los últimos años de la vida (55 años o más). Cada grupo de edad tiene propensión a ciertas formas de cáncer. Debe apreciarse el llamativo incremento de la mortalidad por cáncer en el grupo de entre 55 y 74 años. El descenso de las muertes del grupo de 75 años o más solo refleja el descenso de la población que alcanza esa edad. Debe observarse también que el grupo de niños de menos de 15 años no es inmune. De hecho, el cáncer es la causa de algo más del 10 % de todas las muertes en este grupo en Estados Unidos. La leucemia aguda y las neoplasias del sistema nervioso central son responsables del 60 al 75 % de estas muertes, aproximadamente. Las neoplasias comunes de la infancia y de la niñez incluyen el neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, leucemias agudas y rhabdomyosarcomas.¹

4.1.4. Género.

En los varones, la mortalidad general por cáncer ha crecido significativamente, mientras que en las mujeres ha caído ligeramente. El aumento en los varones puede ser atribuido en gran medida al cáncer de pulmón. La mejora en las mujeres es principalmente atribuible a un descenso significativo de las tasas de mortalidad por los cánceres de útero, estómago e hígado y especialmente por carcinoma de cérvix, una de las formas de tumor maligno más frecuentes en las mujeres.¹

Es llamativo el aumento alarmante de la mortalidad de carcinoma pulmón en ambos sexos. Aunque en los varones las muertes por cáncer de



pulmón parecen haber alcanzado una meseta, la curva sigue ascendiendo en las mujeres, una consecuencia lamentable del aumento del consumo de cigarrillos por las mujeres. En las mujeres, los carcinomas mamarios son aproximadamente tres veces mas frecuentes que los de pulmón. Sin embargo, por la notable diferencia en las tasas de curación de estos dos tumores, el carcinoma broncogénico se ha convertido en la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. El descenso del número de muertes causadas por el cáncer de útero, incluido el de cérvix, probablemente esta en relación con el diagnostico mas precoz y la mayor probabilidad de curación que han hecho posible las citologías con tinción de Papanicolau. Mucho más misteriosa es la tendencia descendente de la mortalidad por cánceres de estómago y de hígado. ¹ (figura 1)

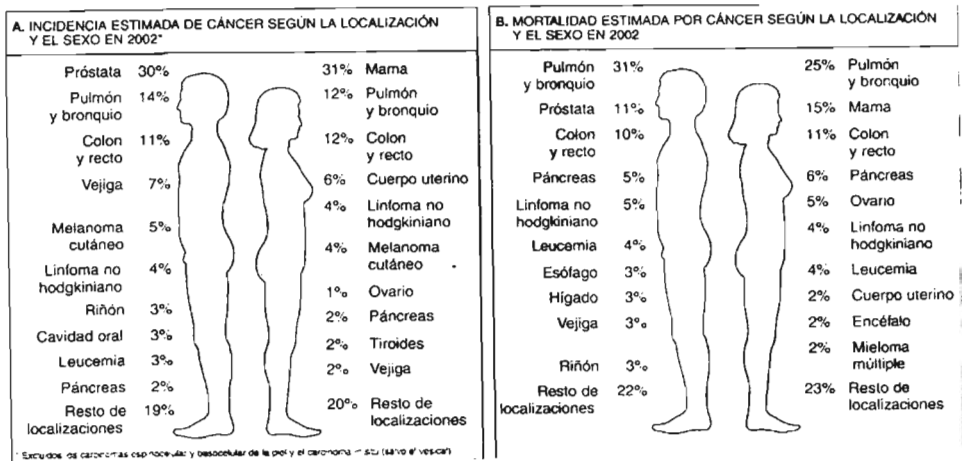


Figura 1. Incidencia y mortalidad por cáncer.

4.2. Oncogenes y antioncogenes.

El primer grupo de genes implicados en el desarrollo del cáncer son los genes dañados, conocidos como "oncogenes". Los oncogenes son los



genes cuya *presencia* en cierta forma o cuya sobre-actividad, o ambas, puede estimular el desarrollo del cáncer. Cuando aparecen oncogenes en las células normales, éstos pueden causar que las células se conviertan en malignas. Los oncogenes contribuyen al desarrollo del cáncer dando instrucciones a las células para que produzcan proteínas que estimulen la división y el crecimiento excesivo de células.⁶

Los oncogenes están relacionados con los genes normales llamados protooncogenes. Los protooncogenes son una familia de genes normales que codifican principalmente a las proteínas involucradas en el mecanismo de control del crecimiento normal de las células. El crecimiento y la división celular normalmente son controlados por la proteína llamada factor de crecimiento, la cual se une a receptores en la superficie de la célula. Esta unión activa una serie de enzimas dentro de la célula, las cuales a su vez activan proteínas especiales llamadas factor de transcripción dentro del núcleo celular. Los factores activados de transcripción ponen en marcha a los genes requeridos para el crecimiento y la proliferación celular. Muchos componentes en este mecanismo, por ejemplo, los factores de crecimiento que señalan a las enzimas, los receptores y los factores de transcripción, son codificados por los protooncogenes.⁶

Al producir versiones o cantidades anormales de proteínas de control de crecimiento, los oncogenes hacen que el mecanismo de señalamiento de crecimiento de la célula sea hiperactivo. Para explicar, usemos una simple metáfora; el mecanismo de control de crecimiento es como el pedal de gas (acelerador) de un automóvil. Entre más activo esté el mecanismo, más rápido se dividen y crecen las células. La presencia de un oncogen es como tener el acelerador pegado al piso del auto, causando que las células crezcan y se dividan continuamente. Una célula cancerosa puede contener



uno o más oncogenes, lo cual indica que existen uno o más componentes anormales en este mecanismo.⁶

El segundo grupo de genes implicados en el cáncer son los "genes supresores de tumor" llamados *antioncogenes*. Los genes supresores de tumor son genes normales cuya *ausencia* puede conducir al cáncer. En otras palabras, si una célula pierde un par de genes supresores de tumor o si son inactivados por mutación, su falta de funcionamiento puede causar el cáncer. Los individuos que heredan un alto riesgo de desarrollar cáncer frecuentemente nacen con una copia defectuosa del gen supresor de tumor. Debido a que los genes ocurren naturalmente en pares (uno heredado de cada uno de los padres), un defecto heredado en una copia no causará el cáncer debido a que la otra copia normal aún funciona, pero si la segunda copia se somete a la mutación, la persona entonces puede desarrollar cáncer porque ya no existe alguna copia del gen que funcione.⁶

Los genes supresores de tumor son una familia de genes normales que ordenan a las células a producir proteínas que restringen el crecimiento y la división de células. Ya que los genes supresores de tumor codifican las proteínas que disminuyen el crecimiento y la división de células, la pérdida de estas proteínas permite que las células crezcan y se dividan de forma incontrolada. Los genes supresores de tumor actúan como los frenos de un automóvil. La pérdida de la función del gen supresor de tumor es como tener frenos que no funcionan, por lo tanto permitiéndole a la célula que se divida y crezca continuamente.⁶

El gen supresor de tumor p53 activa el suicidio de las células.

Un gen supresor de tumor en particular codifica la proteína llamada "p53" la cual puede provocar el suicidio de células (apoptosis). La proteína



p53 actúa como un "freno" que detiene el crecimiento y la división de las células que han sufrido daño en su ADN. Si no se puede reparar el daño, la proteína p53, con el tiempo, iniciará el suicidio celular, previniendo así el crecimiento descontrolado de las células genéticamente dañadas.⁶

Los genes de reparación del ADN.

Los "genes reparadores de ADN" son la tercera clase de genes implicados en el cáncer. Estos genes codifican proteínas cuya función normal es corregir errores que surgen cuando las células duplican su ADN antes de dividirse. Las mutaciones en los genes reparadores de ADN pueden conducir al fracaso en la reparación de ADN, lo cual a su vez permite mutaciones subsecuentes en los genes supresores de tumor y que los protooncogenes se acumulen. Las personas que padecen de una condición llamada xeroderma pigmentoso, tienen un defecto heredado en un gen de reparación de ADN. Como resultado de ello, no pueden reparar efectivamente el daño del ADN que ocurre normalmente cuando las células de la piel se exponen a los rayos del sol. Por eso es que estas personas presentan índices anormalmente altos de cáncer de la piel. Ciertas formas de cáncer de colon heredado también implican defectos en la reparación del ADN.⁶

4.2.1. Mutación.

El término mutación se refiere a un cambio o alteración en el ADN. Cuando la gente oye la palabra mutación, generalmente piensa en un evento negativo, algo que es nocivo. Sin embargo, hay algunos cambios o alteraciones en el ADN que pueden ser beneficiosos. Las mutaciones pueden no tener ningún impacto sobre la función de un órgano o sistema o pueden en cambio causar problemas.⁷



4.2.3. Delección.

La delección es un tipo especial de mutación que consiste en la pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma. La delección de un gen o de parte de un gen puede ocasionar una enfermedad o una anomalía. Existen muchos tipos de mutaciones que pueden ocasionar enfermedades genéticas. Una de ellas es la delección, que consiste en la pérdida de un fragmento del genoma, bien sea por exposición a mutágenos químicos o radioactivos o simplemente por un error durante la división celular. Como resultado, un cromosoma pierde un fragmento de ADN. A menudo, si la delección incluye un gen o algún fragmento del ADN requerido para el funcionamiento normal de la célula va a carecer de la función de ese gen y se presenta una situación anormal. Básicamente así es como una delección produce una enfermedad.⁷

4.2.3. Translocación.

Una translocación es el intercambio de fragmentos de ADN entre distintas regiones de los cromosomas. Los cromosomas translocados son llamados cromosomas derivados. En muchos casos, las translocaciones son causa de fenotipos anormales debido a una alteración estructural y funcional de los genes.⁷

4.3. Agentes carcinogénicos.

La *carcinogénesis* estudia las causas y el proceso de transformación de la célula normal en neoplásica. Todo cáncer lo provocan uno o varios

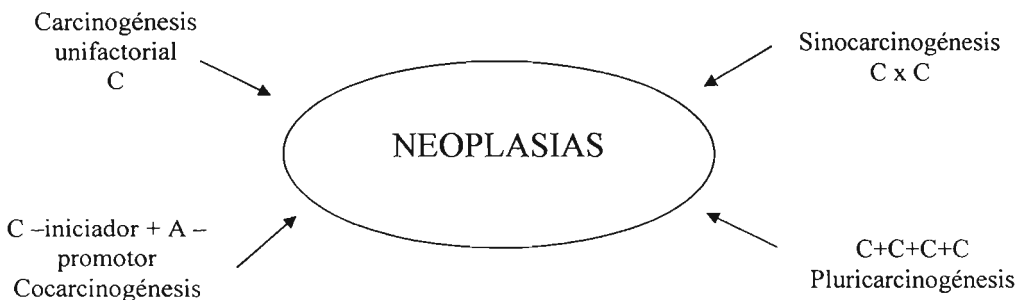


carcinógenos, que producen la transformación celular por un proceso progresivo de múltiples pasos previos. Llamamos *carcinógeno* a todo elemento capaz de aumentar el riesgo de desarrollo de cáncer, en comparación con el riesgo de cáncer en ausencia de tal elemento.³

Existen básicamente dos formas de clasificar la carcinogénesis: la carcinogénesis *unifactorial* que es producida por un solo carcinógeno y la carcinogénesis *multifactorial* por varios carcinógenos que actúan simultánea o secuencialmente.

La carcinogénesis multifactorial puede ser:

1. *Sinocarcinogénesis*. Es la carcinogénesis producida por dos o más carcinógenos que se potencian entre sí, aún actuando cada uno de ellos a dosis subcarcinogénicas.
2. *Cocarcinogénesis*. Es la carcinogénesis combinada entre un carcinógeno que actúa a dosis subcarcinogénicas -agente iniciador- y un agente que por sí solo sería capaz de producir una transformación neoplásica -agente promotor-.
3. *Pluricarcinogénesis*. Es la carcinogénesis debida a múltiples carcinógenos, que actúan a dosis subcarcinogénicas, de forma secuencial.





Se llama *anticarcinogénesis* a los mecanismos y causas que inhiben el proceso de la carcinogénesis. No sólo hay variedad de carcinógenos sino que se dan diversos patrones de aplicación, junto a grandes diferencias de susceptibilidad de especie, raza y de tropismo tisular. Algunos carcinógenos que reaccionan de forma directa con la célula para iniciar la transformación neoplásica (carcinogénesis directa) pero son mucho más los que llegan a actuar de forma indirecta (carcinogénesis indirecta).³

4.3.1. Carcinogénesis química.

Desde hace unos dos siglos surgió el tema de la carcinogénesis química y desde entonces se comenzó a realizarse estudios sobre ellos sin llegar a una conclusión de su origen. La producción experimental de cáncer con sustancias químicas data de 1915, cuando investigadores japoneses provocaron cánceres de piel por medio de alquitrán de hulla, en conejos. Desde entonces, la lista de carcinógenos orgánicos e inorgánicos ha crecido en forma exponencial. En 1960 se comprobó que la mayoría de los carcinógenos químicos, aunque no todos, requieren activación metabólica para que puedan reaccionar con los constituyentes celulares.²

La carcinogénesis química se rige por una serie de principios básicos, que le son específicos. De entre los más importantes son:

- La carcinogénesis química es *dosis-dependiente*. Puede iniciarse la transformación con una dosis mínima de carcinógeno. Para alargar el tiempo de inducción de la neoplasia es preciso disminuir la dosis y viceversa.



- Los carcinogénicos químicos son *citotóxicos a determinadas dosis*. Por lo que frecuentemente condicionan una necrosis y/o hiperplasia compensadora.
- La carcinogénesis química suele ser *un proceso multicausal*.
- La proliferación celular potencia la carcinogénesis. Sin proliferación celular no hay transformación neoplásica.
- Muchos carcinógenos actúan como carcinógenos remotos o indirectos.³ (tabla 3)

Los grupos de carcinógenos químicos más importantes son:

1. Hidrocarburos aromáticos policíclicos.
2. Compuestos nitrosos.
3. Colorantes azoicos y aminas aromáticas.
4. Micotoxinas.
5. Compuestos inorgánicos.
6. Agentes alquilantes.
7. Tio-derivados.³

Tabla 3. Agentes químicos carcinogénicos para el hombre.

AGENTES QUÍMICOS CARCINOGENÉTICOS PARA EL HOMBRE	
Agente	Localización del cáncer
Mezclas químicas	
Hollín, alquitranes, aceites minerales	Piel, pulmón
Tabaco	Pulmón, boca, esófago, vejiga
Agentes químicos industriales	
Naftilamina	Vejiga
Bencidina	Vejiga
4-aminodifenilo	Vejiga
Clorometilmetiléter	Pulmón
Compuestos del níquel	Pulmón, senos nasales
Compuestos del cromo	Pulmón
Oxido de cadmio	Pulmón
Asbesto	Pulmón, mesotelio
Compuestos del arsénico	Piel, pulmón
Cloruro de vinilo	Hígado, cerebro, pulmón
Fármacos	
N, N-bis (2-cloretil)-2-naftilamina	Vejiga
Dietilstilbestrol	Vagina
Fenacetina	Pelvis renal
Anticonceptivos orales	Hígado
Cloranfenicol	Leucemia
Ciclofosfamida	Leucemia
Melfalan	Leucemia
Estrógenos	Endometrio
Compuestos naturales	
Aflatoxinas	Hígado
Cicasina	Hígado
Sacarina	Vejiga
Ciclomafo	Vejiga



4.3.2. Carcinogénesis física.

Existe otra forma de carcinogénesis la cual es producida por medios físicos. Las radiaciones ionizantes, la radiación ultravioleta y algunas fibras minerales son capaces de causar cáncer. La exposición humana a radiaciones no solo es debida a la radiación artificial médica o bélica producida por el hombre, sino también a fuentes de radiación naturales como la cósmica o la proveniente de la propia tierra. Los tumores más frecuentemente inducidos son las leucemias, seguidos de algunos tumores sólidos como los de pulmón o mama.¹²

Radiaciones ionizantes.

Las radiaciones ionizantes son aquellas que desarrollan su efecto biológico produciendo la separación de un electrón del átomo sobre el que inciden. Pueden ser de dos tipos:

- Radiación electromagnética: gamma, rayos X.
- Radiación corpuscular: electrones, neutrones, protones, partículas alfa.

El efecto de estas radiaciones sobre las células, se debe a las ionizaciones que éstas producen en diversas localizaciones celulares, especialmente en el material genético.

La interacción de la radiación con la materia, es un fenómeno probabilístico, difícil de estudiar por la rapidez con la que se produce, con consecuencias biológicas inespecíficas y efectos de aparición aguda y tardía. Cuando la radiación ionizante interacciona con los sistemas vivos, el efecto más relevante se produce a través del daño del DNA.



Radiación ultravioleta.

Desde finales del siglo XIX se reconoció el papel de la radiación ultravioleta en el riesgo de padecer cáncer de piel. La radiación ultravioleta está formada por:

- Rayos UV-A (400-320 nm): responsable de la pigmentación.
- Rayos UV-B (320-280 nm): cancerígenos.
- Rayos UVA-C (<280 nm): utilizados contra los microorganismos.

Este tipo de radiación lesiona el DNA produciendo dímeros de pirimidina, que pueden no ser adecuadamente reparados en personas que padecen enfermedades relacionadas con defectos de reparación del DNA (xeroderma pigmentoso). La radiación ultravioleta induce el 90% de los cánceres de piel en humanos, especialmente del tipo no melanoma. Así exposiciones cortas pero intensas que llevan a quemaduras están relacionadas con incrementos en melanomas, mientras que las exposiciones de larga duración, especialmente en trabajadores del campo y la pesca, llevan a incrementos en tumores no melanoma. Algunos factores modifican el riesgo de cáncer inducido por la radiación ultravioleta. La pigmentación cutánea asociada a la raza como indicador de la cantidad de melanina (protector frente a los rayos UVA-B), es un factor de primera importancia en el riesgo de padecer cáncer de piel. Los individuos de piel blanca tienen un riesgo hasta 50 veces mayor que los de piel oscura. Otro factor importante en el riesgo asociado a la radiación ultravioleta es la latitud geográfica y el impacto de la pérdida de la capa de ozono. El ozono protege de la irradiación UVA-B y su pérdida está relacionada con incremento de riesgo de padecer cáncer de piel no melanoma. Otras hipótesis en relación con el mecanismo de acción de la radiación ultravioleta, sería la alteración sistémica de la inmunidad a través de la activación de linfocitos supresores. Esta



inmunodeficiencia llevaría a la aparición de un exceso de cáncer en esos pacientes.¹²

Asbesto.

El asbesto, material que se utiliza con frecuencia en las industrias, aislantes y manufactureras, pertenece a una familia de los silicatos fibrosos. Las fibras de asbesto son inhaladas por obreros, por quienes residen en las cercanías de las fábricas de amianto, o por aquellos que respiran el aire contaminado por este mineral. Las fibras gruesas se alojan en las vías respiratorias superiores, pero las finas se depositan en las vías aéreas terminales y en los alvéolos. El tumor característico asociado con la exposición al asbesto es el mesotelioma maligno de las cavidades pleural y peritoneal.²

4.3.3. Carcinogénesis biológica.

Se ha demostrado que existe un gran número de virus oncogénicos para una amplia variedad de animales que oscilan entre los anfibios y los primates y cada vez existen mas pruebas de que algunas formas de cáncer humano tienen un origen viral. Los virus oncogénicos son de ambos tipos: ADN y ARN.¹²

Virus ADN oncogénicos.

De los distintos tipos de virus ADN, tres tienen un interés especial debido a que pueden estar implicados en el cáncer humano (virus del papiloma, virus de Epstein-Barr y virus de la Hepatitis B). Se esta estudiando intensamente si tienen una acción oncogénica directa o bien si actúan de manera indirecta, facilitando la acción de otros carcinógenos.¹²



Virus del Papiloma Humano (VPH).

Los virus del papiloma fueron de los primeros en ser relacionados con la neoplasia humana. Ya en 1907 Giuffo demostró que las verrugas humanas (tumores epiteliales benignos, papilomas cutáneos) estaban causados por agentes transmisibles libres de células. En 1933 Shope descubrió que los virus del papiloma eran el agente etiológico de los papilomas en los conejos. Y desde entonces se ha establecido firmemente el papel que desempeñan los virus de papiloma en la aparición de las verrugas epiteliales benignas y existen cada vez más datos a favor de que también pueden causar determinados cánceres humanos.¹²

Virus de Epstein- Barr (EBV).

Este virus, un miembro de la familia Herpes, se ha visto implicado en la patogenia de dos tipos de tumores humanos, el linfoma de Burkitt y los carcinomas nasofaríngeos indiferenciados. El linfoma de Burkitt es una neoplasia de linfocitos B, la más frecuente en los niños de África Central y Nueva Guinea. Un linfoma morfológicamente idéntico aparece de forma esporádica en el resto del mundo. Los títulos séricos de anticuerpos frente al antígeno de la cápside viral son proporcionales al riesgo de desarrollar el tumor.¹²

El EBV muestra un fuerte tropismo por las células B humanas. Las infecta uniéndose a receptores específicos para el tercer componente del complemento. Las células B infectadas se immortalizan y pueden propagarse in vitro de forma indefinida.¹²

Virus de la Hepatitis B (HBV).

Los estudios epidemiológicos son muy sugestivos de la existencia de una íntima asociación entre el virus de la hepatitis B (HBV) y la aparición de cáncer hepático (carcinoma hepatocelular). El HBV es endémico en países



del Lejano Oriente y África, por lo que en estas áreas existe mayor incidencia de carcinoma hepatocelular. Los estudios realizados en Taiwán indican que las personas infectadas por el HBV tienen mayor riesgo de sufrir cáncer hepático que las personas procedentes de la misma zona pero no infectadas por el virus. Se ha encontrado ADN del virus en varias líneas celulares derivadas de cánceres hepáticos humanos. Sin embargo, como sucede en el EBV, las pruebas no son suficientes como para que pueda achacarse un papel causal directo al HBV. Es probable que la infección por este agente actúe en conjunto con la actividad regenerativa de la cirrosis hepática o de otros factores ambientales (por ejemplo, nutritivos) o que predisponga al efecto de otros carcinógenos.¹²

Mecanismos de acción de los virus ADN.

Los mecanismos por los que los virus ADN producen una transformación neoplásica son tan variados como los propios virus. Algunos, como el VPH, contienen secuencias transformadoras (oncogenes) y pueden transformar a las células *in vitro*, mientras que a otros, como el de la hepatitis B, no codifican ningún gen transformador conocido, por lo que parecen actuar directamente. Con independencia del mecanismo preciso, muchos virus oncogénicos ADN comparten determinadas características.¹²

Para que la célula sea transformada por el virus, debe sobrevivir en buenas condiciones a la infección. Las células en que puede llevarse a cabo la replicación viral reciben el nombre de permisivas: estas células no pueden ser transformadas porque mueren al liberarse de los virus neoformados. Por el contrario, las células no permisivas, que no permiten que el virus complete su ciclo vital son las que pueden ser transformadas en células neoplásicas.¹²



4.4. Ciclo celular y cáncer.

El *ciclo celular* es la secuencia de eventos implicados en la replicación y distribución del DNA a todas las células hijas producidas por la división celular. Todas las células, tanto no malignas como malignas, pasan por las cinco fases del ciclo celular: G₀, G₁, S, G₂ y M. ⁵

Fase G₀ (fase de reposo posmitótica). La fase G₀ comprende el periodo del ciclo celular en el que no hay proliferación activa del tejido normal renovable. Durante esta fase las células desempeñan todas sus funciones, excepto las relacionadas con la multiplicación. En esta categoría se incluyen las células que no se dividen y las que están en reposo. Las células normales en fase G₀ sólo se activan por ciertos estímulos para reiniciar el ciclo reproductor. ⁵

Fase G₁ (periodo de crecimiento, pos mitótico o presintético). La fase G₁, que dura entre doce y catorce horas, va desde el final de la etapa anterior de la división celular hasta el comienzo de la duplicación cromosómica. En este periodo disminuye la actividad metabólica. Las células cumplen con sus funciones fisiológicas propias sintetizando las proteínas necesarias para la formación del ácido ribonucleico (RNA). En esencia, las células que se encuentran en la fase G₁ se preparan para entrar a la fase S. ⁵

Fase S (síntesis). Esta fase dura de siete a veinte horas aproximadamente; en ella se sintetiza el RNA, proceso esencial para la síntesis del DNA. Ésta última se produce sólo durante la fase S. Aquí también se sintetizan las *histonas*, o proteínas básicas de la cromatina. *En esta fase las células son más vulnerables.* ⁵

Fase G₂ (fase posintética o premitótica). Dura de una a cuatro horas; representa una hipoactividad relativa, mientras las células esperan entrar a



una fase mitótica. Esta fase comprende el intervalo desde la culminación de la síntesis de DNA, hasta el comienzo de la división celular; durante ella se produce un cierto grado de síntesis adicional de proteínas y de RNA. ⁵

Fase M (mitosis). En la fase que dura entre cuarenta minutos y dos horas, tienen lugar la mitosis y la división celular. La síntesis de proteínas continúa aunque muy reducida. La duplicación del DNA debe completarse antes de que las células comiencen el ciclo mitótico. Esta fase se subdivide en cuatro etapas: *profase*, *metafase*, *anafase* y *telofase*. La *interfase* comprende todos los eventos previos a la mitosis, es decir, las fases G_1 , S y G_2 . Después de la mitosis, las células hijas regresan a la fase G_0 y se detiene su división o si existe un estímulo para la división celular entra en la fase G_1 y comienza de nuevo el ciclo de reproducción celular. ⁵ (figura 2)

4.4.1. Alteración del ciclo celular.

Las células cancerosas pueden terminar el ciclo celular con más rapidez mediante la reducción del tiempo que pasan en fase G_1 . Además, a diferencia de las células normales, hay menos probabilidades que entren o permanezcan en la fase G_0 del ciclo celular; por consiguiente, las células cancerosas se dividen de forma continua. ⁵

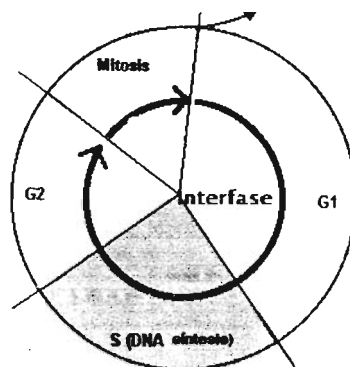
El número de células que se encuentran "en ciclo" en el organismo, representa sólo una pequeña reacción de la cantidad total de células, igual que sucede con las cancerosas. La duración de las fases M, G_2 y S es relativamente constante mientras que el tiempo que pasa una célula en fase G_1 oscila entre unas pocas horas y varios días, esto determina el intervalo total del ciclo celular. El *intervalo del ciclo celular* (T_c) es la suma de la duración de las demás fases:



Figura 2. Mitosis.

$$T_c = TM + TG_1 + TS + TG_2$$

Las células que se encuentran al final de la fase G₁ o al comienzo de la fase S del ciclo celular son las más vulnerables a la desdiferenciación (anaplasia).⁵



4.4.2. Alteración del genoma.

Múltiples experiencias indican que la carcinogénesis se produce en muchos casos mediante una *mutación cromosómica* o genética en una célula o grupo de células. Es fácil comprender que éste sea el mecanismo habitual de las neoplasias inducidas por virus, los cuales se incorporan al genoma celular para producir la transformación neoplásica. Igualmente los *carcinógenos químicos* y las *radiaciones* actuarían a través de mutaciones cromosómicas. La mayor incidencia de neoplasias en pacientes con algunas enfermedades genéticas y el carácter familiar de muchos tumores apoyan la teoría de mutación somática como mecanismo patogénico habitual de muchas neoplasias.³

Las estimaciones sobre la frecuencia de las mutaciones somáticas son del orden de 1 en 10⁶ por gen por ciclo celular. Si para la oncogénesis se necesitan mutaciones en dos genes en cualquier célula dada, el índice para este fenómeno combinado en el mismo ciclo celular es de 1 en 10¹² divisiones celulares. Se estima que la cantidad de mitosis que se producen durante la vida de un ser humano es del orden de 10¹⁶. De este modo, la frecuencia estimada de las mutaciones que afectan cualquier par de genes



dados en un solo ciclo celular es de 10^4 veces en una vida. Para tres mutaciones en un solo ciclo celular las probabilidades bajan a 1 de cada 100 humanos y para cuatro o más la probabilidad de que una sola célula reciba la cantidad de mutaciones necesaria para su transformación maligna es totalmente incompatible con las tasas de cáncer.¹⁶

Lo anterior indica que la mutación somática sólo puede ser la base del cáncer si las células tienen las mutaciones carcinogénicas, son sujeto de una selección positiva. En este modelo se produce una mutación primaria que hace que una célula prolifere más rápidamente que sus vecinas o que viva más tiempo. Como consecuencia de esto surge una población (o clon) celular, en la cual cada una de las células reproduce la mutación. Una vez que el tamaño del clon se acerca a las 10^6 células, la probabilidad de que una célula reciba una segunda mutación que le entregue una ventaja de proliferación o de supervivencia adicional se torna significativa. La célula con este "impacto doble" empezará entonces a proliferar más que el primer clon. De esta manera, un tumor podría evolucionar continuamente a través del tiempo y acumular cada vez mayor cantidad de mutaciones estimulantes del crecimiento por medio de mutación somática y proliferación clonal competitiva.¹⁶

Los tumores siguen evolucionando después de su detección, si éstos poseen un gran índice de mutaciones somáticas, como en los casos de que: los genes objetivo son muy grandes, el tejido es expuesto a dosis repetidas de un mutágeno, hay aumento de la tasa de reparación incorrecta (mutaciones en los genes que controlan estos procesos) o se produce un defecto en la capacidad de la célula para detectar o responder al daño genético, lo que permite entrar en el ciclo celular a células con una lesión del ADN no reparada.¹⁶



4.5. Crecimiento tumoral.

El crecimiento tumoral puede dividirse en varias etapas.

4.5.1. Iniciación.

La edad, el sexo, la raza y la herencia se reconocen como factores genéticos de riesgo de padecer cáncer, según las distintas localizaciones. La dieta, los hábitos tóxicos, el estilo de vida y el medio en general, incluyendo la infección por microorganismos, son factores que actúan sobre el genoma de las células como *iniciadores* ó *promotores* en el complejo proceso de transformación celular hacia formas de mayor complejidad biológica. Debe señalarse la relación Medio Ambiente – Herencia como los extremos de un espectro en cuyo centro se sitúa la casualidad de la mayor parte de las neoplasias que padece el hombre.¹⁴

Algunos carcinógenos, fundamentalmente químicos, actúan directamente en las células o funcionan indirectamente después de haber sido transformados en metabolitos más reactivos. Los carcinógenos que actúan directamente sobre el ADN celular reciben el nombre de genotóxicos, otros que no lo hacen de esta forma, no genotóxicos, tienen un mecanismo más controvertido que involucra la activación de receptores de superficie celular, la activación e inhibición de enzimas y factores transcripcionales, la inhibición de la apoptosis, o la citotoxicidad celular directa con hiperplasia regenerativa, aunque para algunos la diferencia entre estas 2 categorías es arbitraria.¹⁴

En el hombre ocurren 10^{16} divisiones celulares en el curso de la vida en un medio sin mutágenos; aproximadamente suceden 10^6 mutaciones por gen en cada división celular, a pesar de la reparación del ADN. Durante la vida, un solo gen puede experimentar mutaciones en 10^{10} ocasiones; en



medio de éstas se pueden afectar los genes involucrados en la regulación de la división celular y se pierde la normal restricción de la proliferación. Las evidencias indican que es necesario que una célula sufra de 3 a 7 eventos independientes para que suceda una transformación neoplásica.¹⁴

Cuando se produce una alteración del ADN se advierten 3 posibilidades para la célula: pueden actuar los mecanismos de reparación del daño y la célula regresar a la normalidad, la célula puede morir o puede pasar a ser una célula iniciada en la transformación. La iniciación como cambio molecular heredable no es un evento suficiente, la proliferación de las células alteradas requiere de otro paso: la promoción.¹⁴

4.5.2. Transformación.

La transformación se inicia con una alteración en el genoma de una célula clonogénica, que supone una primera diferencia muy sutil con respecto a la célula normal (demostrable sólo a escala bioquímica) y que pone en marcha el desarrollo del fenotipo canceroso. A lo largo de años o décadas se añaden decenas o centenas de nuevos cambios que van perfilando los rasgos de la enfermedad. Entre estos cambios se encuentran los que condicionan la expansión de la población tumoral y la diseminación de la enfermedad, que no tienen que ocurrir, necesariamente, en este orden.¹³

4.5.3. Progresión.

Durante el período de progresión, las células, hasta entonces premalignas, hacen su conversión en células malignas a través de un proceso multifocal donde unas se transforman más rápido que otras. La



progresión de clones que han transitado por etapas de iniciación – promoción, puede ocurrir espontáneamente debido a la inestabilidad genética propia de la célula o puede ser acelerado por la exposición de elementos genotóxicos que actúan sobre éstas.¹⁴

4.5.4. Proliferación.

Se ha demostrado *in vitro* que las células neoplásicas en estado de no división (inducidas por agentes mitostáticos) son aun así capaces de provocar invasión, dicho modelo no parece tener nada que ver con lo que ocurre *in vivo*. Por otro lado, se reconoce que la multiplicación de células neoplásicas no determina automáticamente invasión. Puede producir una masa globular en expansión que comprime, pero no invade, los tejidos adyacentes. Las neoplasias muy invasivas invariablemente presentan mucha mitosis por lo general atípicas cuando se las observa al microscopio. De tal manera, es posible que aun cuando sea necesaria una gran velocidad de proliferación celular para que un tumor maligno muestre invasividad, esto seguramente no es suficiente como para que el fenómeno se produzca en grado apreciable.⁴

4.5.5. Invasión.

La Invasividad es la capacidad de las células neoplásicas de lesionar y penetrar en los tejidos circundantes. Ésta puede ser expresada por el tumor primitivo y cuando existen, por los nódulos neoplásicos. Normalmente hay células con capacidad de penetración de los tejidos epiteliales mesenquimatosos como son los leucocitos, monocitos o macrófagos. Las células neoplásicas no sólo infiltran los tejidos, sino que lo hacen de manera agresiva, produciendo lesiones y muerte celular, obliterando estructuras intersticiales y estimulando la proliferación del tejido vascular y conectivo.⁴



4.6. Criterios histológicos de malignidad.

4.6.1 Parámetros de displasia.

Displasia: Es la pérdida de uniformidad de las células individuales y también pérdida de su orientación estructural, el término no indica cáncer, ni necesariamente evoluciona hacia cáncer.

- Las células displásicas muestran pleomorfismo considerable (variación en tamaño y forma).
- Núcleos hiper cromáticos con mitosis aumentada presente en sitios anormales dentro del epitelio.
- Anarquía estructural.

Cuando los cambios displásicos son acentuados y afectan todo el espesor del epitelio, la lesión se le conoce como *carcinoma in situ*, etapa preinvasiva del cáncer.¹

4.6.2. Diferenciación y anaplasia.

- **DIFERENCIACIÓN**: Se refiere al grado de parecido con sus ancestros normales, desde el punto de vista morfológico y funcional.
- **ANAPLASIA**: Implica pérdida de la diferenciación estructural de las células normales.¹

4.6.3. Velocidad de crecimiento.

Casi todos los tumores benignos crecen de manera lenta, aunque el leiomioma crece con mayor rapidez que el cáncer debido a la cantidad de estrógenos circulantes.

La tasa de crecimiento de los tumores malignos en general se relaciona con su grado de diferenciación.



4.6.4. Infiltración e invasión local.

Casi todas las neoplasias benignas crecen en forma de masas cohesionadas que se expanden, que permanecen localizadas en su lugar de origen y que carecen de la capacidad de infiltrar, invadir o producir metástasis a lugares distantes, como lo hacen las neoplasias malignas.¹

La neoplasia benigna desarrolla una cápsula fibrosa que los encierra y los separa de los tejidos del huésped, aunque no todas son encapsuladas. El cáncer crece mediante infiltración progresiva, invasión destrucción y penetración de los tejidos que los rodean.¹

4.7. Metástasis.

Entre las propiedades que caracterizan a las células malignas destacan el crecimiento infiltrante y destructivo además de la capacidad de emigrar a sitios distantes, donde originan nuevos nódulos tumorales. A estos nódulos tumorales que crecen a distancia, sin continuidad con el tumor original, se les denomina *metástasis*. El concepto de metástasis implica, por tanto, una cierta discontinuidad entre la masa del tumor primario y el nódulo desarrollado secundariamente.³

Metástasis tumoral es la extensión discontinua de un tumor a territorio más o menos alejado de la neoplasia primaria, formándose un tumor secundario cuyas células parenquimatosas son semejantes a las del tumor de origen y no a las del órgano en que asienta la metástasis.¹¹

La metástasis como un proceso activo en el que se consume energía, y que requiere receptores específicos en la superficie celular y síntesis



proteica. Las células tumorales mantienen una cohesión mucho menor que las normales. Cuando van a originar una metástasis se desprenden de la masa tumoral y atraviesan activamente los tejidos hasta alcanzar un vaso linfático o sanguíneo, o una cavidad serosa o epitelial.³

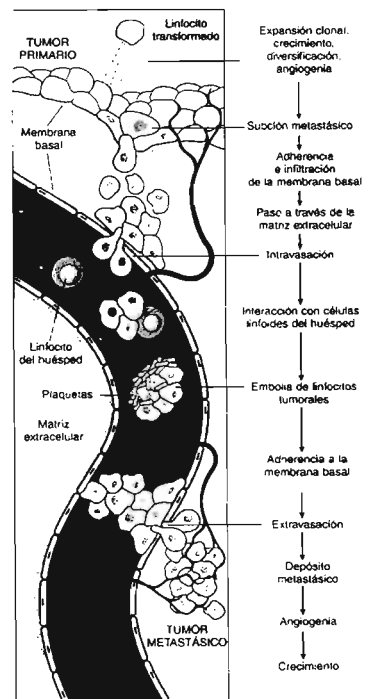
Las fases en la producción de una metástasis son las siguientes:

- 1) Desprendimiento (separación celular).
- 2) Invasión.
- 3) Penetración vascular.
- 4) Transporte intravascular.
- 5) Embolización con muerte celular.
- 6) Embolización con crecimiento (colonización).¹¹

Las metástasis vasculares las producen las células que se adhieren a la pared del vaso, a la que disuelven parcialmente, y que se desplazan por la circulación sanguínea para, a cierta distancia, volver a adherirse a la pared, atravesarla de nuevo, ahora en dirección opuesta y asentarse en nuevo territorio.

Cuando las células de un carcinoma realizan una metástasis a distancia, han de atravesar primero varias barreras formadas por membranas basales (a menos la membrana basal en varias direcciones). El primer paso en la interacción parece ser la unión de las células a una glucoproteína de la membrana basal llamada *laminina*, unión que se llevaría a cabo por medio de receptores presentes en

Figura 3. Mecanismo de la metástasis





la superficie de la célula tumoral. Como la laminina esta ligada a la colágena tipo IV probablemente sirve de anclaje a la célula para proceder a la lisis de la membrana basal.³

Una vez unida a la membrana basal, la célula segrega enzimas que digieren dicha membrana. Por este mecanismo las células tumorales se abren ventanas en la membrana basal por las que penetran y emigran. Los mismos mecanismos que intervienen en la destrucción de las membranas basales, actúan en la destrucción de la matriz extracelular. Se ha comprobado que los pacientes con tumores malignos presentan un aumento en los valores de estas enzimas en sangre, lo que quizá pueda constituir una prueba que permita detectar a pacientes portadores de metástasis, antes de que éstas se manifiesten clínicamente o puedan diagnosticarse por otras técnicas.³

Las células tumorales que circulan en la sangre pueden adherirse unas a otras y formar racimos. También pueden unirse a células de la sangre, especialmente a linfocitos. Las células agrupadas tienen muchas más posibilidades de sobrevivir que las aisladas; y las posibilidades son tanto mayores cuanto mayor el tamaño del grupo. Cuanto mayor sea el tamaño del grupo celular, más probabilidades tiene de detenerse y por tanto, de metastatizar. Las células tumorales se adhieren a las endoteliales, las cuales se retraen, dejando espacios en los que la membrana basal queda desnuda. Las células tumorales se infiltran por estos espacios, situándose entre el endotelio y la membrana basal y proceden a la digestión de esta membrana. Así cavan sus propios túneles para salir del vaso, como lo hicieron para entrar. Una vez atravesada la membrana basal, se multiplican. El desarrollo de ese nuevo tumor exige un aporte nutricional. Las células tumorales segregan factores angiogénicos que estimulan la formación de capilares, a partir de



los vasos del tejido próximo. Estos vasos neoformados penetran en la masa tumoral, asegurando así el crecimiento de la nueva colonia neoplásica. ³ (figura 3)

Vías de metastatización.

Las propiedades invasivas de los tumores malignos ponen a éstos en contacto con los vasos sanguíneos y linfáticos. De la misma manera pueden invadir tejido parenquimatoso, las células neoplásicas también penetran en los vasos sanguíneos y linfático. Para que aparezcan metástasis, después de invadir los vasos linfáticos o sanguíneos las células deben desprenderse del tumor primario, ser arrastradas a la circulación, alojarse en la microcirculación de un órgano, atravesar el vaso para salir al tejido vecino y proliferar en forma autónoma en esta nueva circulación. ²

Las vías que pueden seguir las células tumorales para originar metástasis son: a) vía linfática; b) vía hemática y c) metástasis a través de las cavidades corporales.

4.7.1. VÍA LINFÁTICA.

Las células tumorales pueden penetrar en los vasos linfáticos directamente, si éstos están abiertos, o atravesar su pared, que en el caso de linfáticos pequeños les resulta fácil por carecer de membrana basal. Una vez dentro, pueden crecer, formando pequeños nódulos que aparecen a modo de collar de perlas, fáciles de ver cuando ocurren en linfáticos de serosas. Cuando la red de linfáticos aparece ocupada por un tumor, hablamos de *linfagitis o linfagiosis carcinomatosa*. ³



Lo más frecuente es que las células tumorales emigren hasta los ganglios linfáticos regionales, donde originan la primera metástasis. Como la linfa de los vasos aferentes desagua en el seno subcapsular, es en éste donde primero suelen observarse grupos de células tumorales y en relación con él donde se establecen primeramente los crecimientos metastáticos. Desde los ganglios regionales las células tumorales pueden extenderse a la siguiente cadena ganglionar y al conducto torácico, alcanzar la circulación sanguínea y pasar al pulmón.³

La vía linfática es seguida principalmente por los *carcinomas*. Así, el carcinoma de mama habitualmente da siembras en los ganglios de la axila, el carcinoma de estómago en los ganglios perigástricos, el del cuello uterino en los ganglios del parametrio e ilíacos y el del pulmón en los ganglios hiliares y mediastínicos. Constituyen una excepción relativa los carcinomas de riñón, hígado y folicular de tiroides, que suelen seguir la vía sanguínea. En cambio, el carcinoma papilar de tiroides sigue normalmente la vía linfática. También siguen la vía linfática los *melanomas* y *linfomas*, especialmente el de Hodgkin, con una progresión de cadena en cadena.³

A veces se producen metástasis ganglionares a distancia del tumor principal; son las llamadas *skip* metástasis. Pueden deberse a que el órgano neoplásico emigró durante la época embrionaria y mantiene conexiones linfáticas con su primitiva localización; así ocurre con el carcinoma de testículo que suele metastatizar a ganglios periaórticos.³

Las metástasis ganglionares se producen habitualmente en el sentido de la corriente linfática, por lo cual aparecen en general ordenadamente, primero en los ganglios que drenan el territorio del tumor primario y así sucesivamente, alejándose. Ejemplo: Si el tumor primario está en el cuadrante superior externo de la mama las primeras metástasis linfógenas



deben buscarse en los ganglios de la axila; si el tumor primario está en el pulmón, las metástasis en los ganglios peribronquiales y luego hiliares.¹¹

Se estima que la mayoría de las células o grupos de células tumorales que llegan al ganglio son destruidos y no llegan a formar metástasis.¹¹

4.7.2. Vía hemática.

Las células tumorales pueden alcanzar la vía hemática de varios modos. El más común es el de la invasión de capilares y vénulas intratumorales. Esta vía la utilizan fundamentalmente los *sarcomas*, que suelen producir nódulos metastásicos múltiples en los pulmones. También la siguen algunos carcinomas, sobre todo el del hígado, riñón y el folicular de tiroides. En los *linfomas* no hodgkinianos se produce también una diseminación hemática relativamente precoz, siguiendo en esto las células tumorales la tendencia de los linfocitos normales a circular por la sangre. El *melanoma*, especialmente el ocular, además de la vía linfática, puede seguir la hemática. Los carcinomas de órganos tributarios de la porta, aunque tengan tendencia a metastatizar en los ganglios regionales, también cursan con cierta frecuencia por la vía hemática, sembrándose en el hígado.²

En órganos en los que el drenaje venoso se hace a dos territorios diferentes, es esencial la localización precisa de los tumores primarios para detectar el lugar de las metástasis por vía hemática. Así, el tumor de la parte distal del recto tiende a metastatizar por la vena cava, en lugar de hacerlo por la porta, vía por donde se extienden los tumores del resto del intestino.²

Los órganos normalmente afectados por metástasis hemática son el hígado, los pulmones y los huesos. Es fácil comprender que sea así dado el gran volumen de sangre que pasa por ellos.²



Por vía hemática también pueden darse metástasis retrogradas. Por este mecanismo se producen en ocasiones metástasis de carcinoma de próstata en vértebras lumbares o de pulmón en vértebras torácicas. Lo hacen siguiendo el plexo venoso vertebral y en casos de estreñimiento, se ven facilitadas por el aumento de presión en la cavidad abdominal, o en golpes de tos en la cavidad torácica.²

Según el sitio del tumor primario, las vías de metástasis sanguíneas y los órganos donde se establecen las metástasis se reconocen diferentes patrones de distribución de metástasis:

Modelo pulmonar.

El tumor primario está situado en el pulmón, invade vénulas afluentes de las venas pulmonares, el émbolo llegará al corazón izquierdo y de allí por vía arterial puede llegar a cualquier órgano del cuerpo, sobre todo en cerebro, riñón, suprarrenales y hueso.¹¹

Modelo cava.

El tumor primario está ubicado en un órgano tributario del sistema cava, como la glándula tiroides o el testículo. Debe esperarse que las metástasis «hijas» se produzcan en el pulmón. Desde allí pueden producirse metástasis «nietas» de acuerdo con el modelo pulmonar.

Modelo porta.

Cuando el tumor primario está en un órgano dependiente del sistema porta, como el colon ascendente o el páncreas, las metástasis «hijas» se producen en el hígado; de allí según el modelo cava se producen metástasis «nietas» en el pulmón, desde donde pueden producirse metástasis «bisnietas» en cualquier órgano.¹¹



Modelo venas vertebrales.

El sistema de las venas vertebrales, que posee un plexo intrarraquídeo y otro extrarraquídeo, tiene la particularidad de presentar anastomosis ascendentes entre los distintos segmentos de la columna vertebral, las que en último término llegan a desembocar en los senos venosos de la duramadre. Al mismo tiempo, este sistema, tributario de la vena ácigos, posee anastomosis con el sistema venoso dependiente de las venas cavas: normalmente la dirección del flujo sanguíneo es desde las venas vertebrales hacia la vena cava. Sin embargo, cuando hay aumento de la presión intratorácica o intraabdominal, por ejemplo en un acceso de tos o en presencia de ascitis, el flujo se invierte hacia las venas vertebrales. Esto explica que en algunos pacientes con cáncer se encuentren metástasis en los huesos de la pelvis, en las vértebras e incluso en el cerebro, sin que haya metástasis pulmonares. Esto ocurre con alguna frecuencia, por ejemplo, en los cánceres de mama.¹¹

4.7.3. Metástasis a través de las cavidades corporales.

Vía serosa. Las neoplasias de los órganos torácicos o abdominales con frecuencia alcanzan la superficie de las cavidades serosas, por lo que se extienden, originando el cuadro de la *carcinomatosis peritoneal o pleural*. En estas cavidades celómicas acostumbran formarse derrames hemorrágicos, que contienen agregados de células neoplásicas. A partir de las células que crecen en este medio líquido se desarrollan múltiples implantes en la propia serosa, que se presentan como pequeños nodulitos.³

Vía intracanicular. Cuando las células de una neoplasia alcanzan la superficie de un epitelio pueden desplazarse por ella a distancia. Así ocurre a veces con las células del carcinoma de pulmón que llegan a la luz bronquial y



pueden originar una siembra en los alvéolos tributarios. Una forma especial de diseminación canalicular la constituye la **enfermedad de Paget** del pezón y de la aréola mamaria.³

Cavidades cerebrospinales. Las neoplasias cerebrales malignas, primarias o secundarias, pueden llegar a la superficie meníngea o endocranial y a través de estas cavidades seguir la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) y sembrarse a distancia.³

4.8. Clasificación TNM.

El sistema TNM intenta definir la extensión del tumor bajo tres aspectos:

T: tamaño y extensión del tumor primario.

N: afectación ganglionar regional.

M: afectación metastásica.³

La clasificación se aplica solo a carcinomas y confirmados histológicamente.⁸

Clasificación del T.

T_x Imposibilidad de determinar el tamaño del tumor primario.

T₀ Tumor primario no evidente.

T_{is} Carcinoma *in situ*. Carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar *in situ* o enfermedad de Paget sin tumor asociado. Si hay tumor asociado debe clasificarse acorde al tamaño del tumor.

T₁ Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor.

- a) diámetro del tumor es 0.5 cm o menos.
- b) diámetro del tumor es entre 0.5 cm y 1 cm.



c) diámetro del tumor es entre 1 cm y 2 cm.¹⁰

T₂ Tumor > 2 cm a < 5 cm en su diámetro mayor.

T₃ Tumor > 5 cm en su diámetro mayor.

T₄ Tumor de cualquier medida con extensión a pared torácica o piel.^{3, 8}

a) tiene una extensión directa a la pared del pecho.

b) tiene una extensión a la piel que está causando hinchazón o ulceración.

c) tiene extensiones a ambas paredes de la piel y pecho.¹⁰

Clasificación del N.

N_x Ganglios regionales no determinados (ej. removidos previamente).

N₀ Ausencia de ganglios metastásicos.

N₁ Metástasis en ganglios axilares homolaterales. Móviles.

N₂ Metástasis en ganglios homolaterales. Fijos entre sí o a otras estructuras.

N₃ Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna homolateral.⁸

Clasificación del M.

M_x No puede determinarse metástasis a distancia.

M₀ Sin metástasis a distancia.

M₁ Metástasis a distancia (incluye metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales).⁸

Estadaje.

El estadaje de las neoplasias se puede clasificar en cuatro grados:

Estadio 0: neoplasia "in situ".

Estadio 1: masa operable y rescatable limitada al órgano de origen, invasión local. Ausencia de diseminación ganglionar y vascular.



Estadio II: Invasión local de los tejidos vecinos y primera estación de linfonodos. Lesión operable y resecable, pero no existe certeza de extirpación completa por su gran extensión local.

Estadio III: tumor primario extenso con fijaciones a estructuras profundas. Metástasis a ganglios linfáticos. Lesión operable pero no resecable. Evidencia de tumor macroscópico después de la extirpación.

Estadio IV: metástasis a distancia. Tumor inoperable.³

4.9. Monografía de las neoplasias más frecuentes en México.

Los tipos de cáncer que se presentan con mayor frecuencia en nuestro país son: cáncer cérvico-uterino (20.7%), mama (10.7%), próstata (5.8%) y linfomas (4.0%). Estos porcentajes varían dependiendo de si el análisis se realiza en la población masculina o en la femenina; por ejemplo, el cáncer de pulmón es el quinto más frecuente en hombres, mientras que en el caso de las mujeres ocupa el lugar dieciséis. A continuación analizaremos cada uno de estos tipos:

Cérvico Uterino

El cáncer cérvico-uterino es el más común entre la población femenina. El cáncer de útero se desarrolla generalmente después de la menopausia en mujeres entre 50 y 60 años; el cáncer del cérvix se presenta generalmente en mujeres entre 35 y 55 años. Este tipo de cáncer se relaciona con el virus de papiloma que se contrae con mayor incidencia a través de relaciones sexuales.⁹

Síntomas

El síntoma inicial más frecuente son hemorragias que se presentan después de la menopausia o hemorragias irregulares y abundantes en



mujeres que todavía están menstruando. También es posible que no se presente ningún síntoma hasta que la enfermedad se encuentre en etapas avanzadas, por eso es importante la realización periódica de la prueba de papanicolaou.⁹

Diagnóstico

La prueba de papanicolaou detecta la presencia de células cancerosas en el cuello del útero hasta en un 90%. También se puede realizar una biopsia de endometrio (revestimiento interno del útero) para examinarla al microscopio. Si se confirma el diagnóstico, es necesario conocer si el cáncer se ha diseminado a otras zonas, por esta razón, se indicará una tomografía computarizada, ultrasonido, radiografías o algún otro examen más específico.⁹

Tratamiento

El tratamiento más usado es la histerectomía (cirugía que quita el útero y en algunas ocasiones también tubas uterinas, ovarios y ganglios linfáticos adyacentes). Si el cáncer no se ha extendido a otras zonas, este tratamiento es capaz de curar la enfermedad. En algunas ocasiones, es necesario someterse a radioterapia o quimioterapia para destruir las células cancerosas que pudieran haber quedado en la zona después de la cirugía. También se utilizan hormonas (progestágenos) que pueden reducir el tamaño del tumor y controlar su crecimiento.⁹

Cáncer de mama

Este tipo de cáncer puede originarse en las glándulas mamarias, conductos mamarios, tejido adiposo o conjuntivo. Cada tipo avanza de manera diferente, algunos crecen de forma lenta y otros son más agresivos.



Carcinoma ductal. Comienza en las paredes de los conductos mamarios, generalmente se detecta como un bulto en el seno o con una mastografía. Cuando se detecta a tiempo, es posible extirparlo con cirugía. El porcentaje de reincidencia es del 25 al 38%.⁹

Carcinoma lobular. Se origina en las glándulas mamarias. Generalmente no es posible palparlo en la autoexploración y se detecta en mastografías.⁹

Factores de riesgo

- Edad. Es más común después de los 60 años.
- Cáncer de mama previo.
- Historia familiar. Si la madre, hija o hermana ya lo padecieron, el riesgo es 2 a 3 veces mayor.
- Menopausia después de los 55 años.
- Primer embarazo después de los 30 años o no tener embarazos.
- Uso prolongado de anticonceptivos o terapia hormonal para menopausia.
- Obesidad.⁹

Síntomas

- Presencia de un bulto diferente al tejido mamario. Este bulto puede moverse bajo la piel o estar fijo.
- Inflamación constante.
- Piel rugosa o escamosa.
- Cambios en la forma del seno.
- Cambios o hundimiento del pezón.
- Secreción del pezón, puede ser con sangre.⁹



Diagnóstico

La forma más importante de detectar el cáncer de mama es la autoexploración, ya que cada mujer conoce sus senos y puede detectar con más facilidad algún cambio en el tejido mamario. Es necesario realizar revisiones médicas por lo menos una vez al año, en las cuales se tomará una muestra y palpará los senos con el objeto de buscar algún cambio que sugiera la presencia de un tumor de mama. El estudio que se utiliza para detectar tumores mamarios es la mastografía (rayos X de baja densidad) y es una herramienta muy útil en el diagnóstico temprano de cáncer.⁹

Tratamiento

Cuando el cáncer de mama está localizado, generalmente se recurre a la cirugía para extirpar el tumor; en algunas ocasiones sólo es necesario quitar una pequeña parte de tejido mamario, pero en otras tal vez sea necesario extirpar la mama completamente además de los ganglios linfáticos que se encuentran en la axila. Después de la cirugía, generalmente se utiliza radioterapia para evitar que alguna célula cancerosa haya quedado en la zona donde se extirpó el tumor.⁹

Cuando el tumor es grande o ha afectado los ganglios linfáticos y otros órganos, generalmente se utiliza la quimioterapia. Los procedimientos utilizados incluyen tratamientos hormonales que detienen el crecimiento de células cancerosas.⁹

Cáncer de próstata

Este tipo de cáncer es muy frecuente y sus causas son desconocidas. El cáncer de próstata se da con mayor frecuencia en hombres mayores.⁹



Síntomas

En general, el cáncer de próstata crece lentamente y no presenta síntomas, a menos que se encuentre en estado avanzado. Algunos de los síntomas más comunes se manifiestan por la dificultad para orinar y la necesidad de hacerlo con frecuencia.⁹

Diagnóstico

El mejor método de diagnóstico consiste en hacer un examen rectal con el dedo y un análisis de sangre una vez al año. Si se sospecha el diagnóstico de cáncer, se tomará una biopsia de tejido con anestesia local (generalmente no requiere hospitalización) y se evaluará el tipo y la extensión de la enfermedad.⁹

Tratamiento

Cuando el cáncer se encuentra dentro de la próstata, puede extirparse con cirugía o utilizar radioterapia. También se utilizan tratamientos hormonales para reducir el crecimiento del tumor pero ocasionan efectos secundarios como reducción de libido, impotencia y crecimiento de mamas.⁹

Cáncer de pulmón

Este cáncer es uno de los más frecuentes y la causa principal es el tabaquismo. Más del 90% de los cánceres de pulmón empiezan en los bronquios (cáncer bronco génico), también existen otros tipos de cánceres pulmonares como: carcinoma de células escamosas, de células pequeñas, de células grandes, adenocarcinoma y algunos otros menos frecuentes.⁹

Síntomas

Dependen del tipo de tumor, localización y evolución. Los síntomas principales son: tos persistente (pueden presentarse flemas con sangre),



pérdida de apetito y peso, debilidad, falta de aire y presencia de agua en los pulmones.⁹

Diagnóstico

Es posible detectar un tumor con una radiografía de tórax, aunque los tumores pequeños pueden ser imperceptibles. Es necesario tomar una biopsia de tejido y observarla al microscopio. En algunas ocasiones es suficiente analizar una muestra de secreción pulmonar para hacer el diagnóstico.⁹

Tratamiento

En algunos casos es posible la cirugía, especialmente si el tumor no es muy grande. Cuando no es posible la cirugía, se puede dar radioterapia principalmente para retardar la evolución, controlar el dolor y la compresión de órganos. El cáncer de células pequeñas generalmente responde bien a la quimioterapia.⁹

Linfoma

El linfoma es un tipo de cáncer que afecta al sistema linfático. Este sistema se encarga de transportar a los linfocitos, que forman parte del sistema inmune del organismo. Dentro de este sistema se encuentran los ganglios linfáticos donde se forman y almacenan los linfocitos.

Existen dos tipos de linfomas: linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.

Linfoma de Hodgkin.

Esta clase de linfoma se diagnostica al observar una biopsia de un ganglio linfático y descubrir la presencia de células cancerosas llamadas "células de Reed-Sternberg". Las causas no se conocen, pero es más



frecuente en el sexo masculino y puede manifestarse a cualquier edad. Su incidencia es mayor en personas entre 15 y 34 años y después de los 60.⁹

Síntomas

El síntoma más común es la presencia de un ganglio aumentado de tamaño que no se relaciona con alguna infección y no disminuye después de algunos días. Estos ganglios pueden ser dolorosos. Otros síntomas son: fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso.⁹

Diagnóstico

Generalmente se detecta con el crecimiento de algún ganglio linfático. Algunos análisis sanguíneos pueden apoyar el diagnóstico pero es necesario tomar una biopsia del ganglio afectado y evaluar la existencia de las células de Reed-Sternberg.⁹

El linfoma de Hodgkin tiene cuatro estadios que se determinan por el número de ganglios afectados y la presencia de células cancerosas en otras partes del cuerpo (pulmones, hígado, médula ósea).⁹

Tratamiento

Los estadios iniciales generalmente se tratan con radioterapia en los ganglios afectados y ganglios cercanos. En estadios más avanzados puede utilizarse quimioterapia y/o radioterapia, en algunos casos se recomienda el trasplante de médula ósea.⁹

Linfoma no Hodgkin.

Los linfomas no Hodgkin son un grupo de cánceres con características similares que se originan en el sistema linfático. Estos linfomas son más comunes que los Hodgkin y la incidencia está aumentando principalmente en ancianos y personas infectadas con el virus VIH. No se conoce la causa pero



se ha encontrado cierta relación con un virus, lo cual no quiere decir que los linfomas sean contagiosos.⁹

Síntomas

El síntoma principal es el crecimiento de un ganglio linfático; los que se localizan en el pecho o abdomen pueden ejercer presión sobre varios órganos, causando dificultad respiratoria, pérdida de apetito, estreñimiento severo, dolor abdominal o inflamación de piernas. Este tipo de linfomas tienen mayor tendencia a invadir la médula ósea, el tracto gastrointestinal y la piel.⁹

Diagnóstico

Es necesario realizar una biopsia del ganglio afectado para diagnosticar la enfermedad y diferenciarla del linfoma de Hodgkin. Estos linfomas se clasifican según el tipo de célula que afectan y el pronóstico:

<i>Grado</i>	<i>Pronóstico</i>
• Bajo	• Favorable
• Intermedio	• Intermedio
• Alto	• Desfavorable

Los linfomas no Hodgkin generalmente ya se han extendido en el momento de diagnosticarlos; sólo un 10 a un 30% de los enfermos se diagnostican con la enfermedad localizada en una sola parte del cuerpo. Después de la biopsia, se realiza una tomografía con el objeto de determinar la extensión de la enfermedad.⁹



Tratamiento

En los estadios iniciales, el tratamiento generalmente consiste en radiación sobre el linfoma y tejidos adyacentes. En los estadios avanzados está indicada la quimioterapia, principalmente en personas con linfomas de grado intermedio. Aquellos que presentan linfomas de grado bajo, a veces no necesitan tratamiento inmediato pero deben someterse a controles frecuentes para evitar que la enfermedad de complique.⁹



CONCLUSIONES

En México, desde 1990 los tumores malignos representan la segunda causa de muerte en la población general y en mujeres por arriba de los 25 años la primera. Entre 1994, fallecieron en México; 46 423 personas a consecuencia del cáncer. El de pulmón ocupó el primer lugar con 5 847 casos (13%), el de estómago el segundo con 4 671 casos (10%) y el de cérvix uterino el tercero con 4 365 casos (9%).

En los cuadros I y II, se presenta la distribución por frecuencia relativa, ajustada por sexo y durante dos quinquenios, de los diferentes tipos de tumores malignos en pacientes que acudieron en busca de atención médica al INCan en el periodo que va de 1985 a 1994. Como se puede apreciar, durante estos años se registró un total de 28 581 pacientes con confirmación histológica de cáncer.

CUADRO I
DISTRIBUCIÓN DE LOS TUMORES MALIGNOS EN HOMBRES
ATENVIDOS EN EL INCAN. MÉXICO, 1985-1994

Tumores malignos	1985-1989		1990-1994		Total	
	n	%	n	%	n	%
Testículo	355	8.3	393	8.3	748	8.3
Pulmón	340	8.0	326	6.9	666	7.4
Linfoma no-Hodgkin	268	6.3	373	7.9	641	7.1
Próstata	238	5.6	258	5.5	496	5.5
Cavidad bucal*	232	5.4	266	5.6	415	4.6
Sarcomas	121	2.8	268	5.7	389	4.3
Laringe	171	4.5	155	3.3	326	3.6
Estómago	150	3.5	154	3.3	304	3.4
Colon-recto	124	2.9	157	3.3	281	3.1
Leucemias	99	2.3	112	2.3	211	2.3
Melanoma	94	2.2	115	2.4	209	2.3
Osteosarcomas	91	2.1	103	2.2	194	2.2
SNC	121	2.8	65	1.4	186	2.1
Enf. de Hodgkin	97	2.3	91	1.9	188	2.1
Encefalo	21	0.5	154	3.3	175	2.0
Vejiga	76	1.8	83	1.7	159	1.8
Riñón	47	1.1	82	1.7	129	1.5
Primario desconocido	813	19.1	681	14.4	1494	16.6
Otras	468	11.0	566	11.9	1034	11.7
Piel	323	6.4	333	7.0	656	7.3
Total	4 249	47.3	4 735	52.7	8 984	100

* Se excluyeron los tumores malignos de las glándulas salivales mayores

CUADRO II
DISTRIBUCIÓN DE LOS TUMORES MALIGNOS EN MUJERES
ATENVIDAS EN EL INCAN. MÉXICO, 1985-1994

Tumor maligno	1985-1989		1990-1994		Total	
	n	%	n	%	n	%
Cérvix invasor	2 916	31.4	3 089	30.0	6 005	30.6
Mama	1 765	19.0	2 266	22.0	4 031	20.6
Cérvix in situ	555	6.0	609	5.9	1 164	5.9
Ovario	333	3.6	407	4.0	740	3.8
Linfoma no Hodgkin	213	2.3	305	3.0	518	2.6
Útero	179	1.9	205	2.0	384	2.0
Pulmón	186	2.0	169	1.6	355	1.8
Tiroides	164	1.8	188	1.8	354	1.8
Sarcomas	132	1.4	186	1.8	318	1.6
Colorrectosigmoide	138	1.5	170	1.7	308	1.6
Melanoma	138	1.5	164	1.6	302	1.6
Estómago	131	1.4	154	1.5	285	1.5
Cavidad bucal*	125	1.3	140	1.3	265	1.3
Leucemias	96	1.0	118	1.1	214	1.1
SNC	108	1.2	50	0.5	158	0.8
Osteosarcomas	65	0.7	76	0.7	141	0.7
Vesícula biliar	59	0.6	79	0.8	138	0.7
Vulva/vagina	73	0.8	64	0.6	137	0.7
Primario desconocido	1 018	10.9	745	7.2	1 763	9.0
Otros	438	4.7	650	6.3	1 088	5.5
Piel	424	4.6	434	4.2	858	4.4
Total	9 289	47.4	10 308	53.6	19 597	100

* Se excluyeron los tumores malignos de las glándulas salivales mayores



CONCLUSIONES

Prevención del cáncer.

Si tomamos en consideración que la mayoría de los carcinógenos directos conocidos son los de las neoplasias más frecuentes (pulmón, estómago, piel, entre otros), sólo comparando los registros de mayor incidencia con los de menor para cada neoplasia, concluiremos que podrían evitarse entre el 75% y el 85% de los cánceres que se producen en el hombre.

Entre las causas más fácilmente evitables están:

- La eliminación del hábito de fumar.
- La disminución del consumo de bebidas alcohólicas.
- La alimentación con dietas apropiadas.
- La evitación de aditivos carcinógenos en los alimentos.
- La conducta sexual controlada.
- La eliminación de los carcinógenos conocidos de la industria.
- La solución de la contaminación urbana.
- La prevención de infecciones víricas.

En el futuro cabe pensar que esta utopía puede ser más alcanzable por:

- Mejor y mayor conocimiento del número de carcinógenos.
- Descubrimiento de las causas que determinan las grandes diferencias de incidencia de algunos tumores de unas áreas a otras.
- Determinación exacta del papel de la dieta en la carcinogénesis, por ser ésta origen y causa de la transformación de los carcinógenos.
- Determinación precisa de la función de los virus en la carcinogénesis.



REFERENCIAS

- 1.- Cotran, Kumar, Robbins. *Patología estructural y funcional*. 6ª edición. Editorial Interamericana. México; 2001. Págs. 271-338.
- 2.- Rubin E, Farber J. *Patología general*. 1ª edición. Editorial Panamericana. México; 1992. Págs. 131-177.
- 3.- Pardo MJ. *Anatomía patológica general*. Vol. 1, Barcelona, España: Editorial Doyma; 1991. Págs. 309-367.
- 4.- Pérez Tamayo Ruy. *Principios de Patología*. 3ª edición. Editorial Panamericana; 1990. Págs. 391-451.
- 5.- Shirley E. Otto. *Enfermería oncológica*. 3ª edición. Editorial Harcourt Brace; 1999. Págs. 6-19.
- 6.- <http://press2.nci.nih.gov/sciencebehind/cancersp/cancersp44.htm>. Los oncogenes
- 7.- <http://www.genome.gov/sglossary.cfm>. Glosario de Términos Genéticos
- 8.- www.fmed.uba.ar/institutos/roffo/Pautas/Tumores%20de%20mama. Tumores de mama
9. - www.cancerstop.net. Sitio oficial contra el cáncer en México para Latinoamérica.
10. - American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997
11. - <http://escuela.med.puc.cl/publ/PatologiaGeneral>. Manual de Patología General.
12. - <http://www.escancer.com/wwwbiocancercom/articulos>. Volumen nº1 - Enero 2004.
- 13.- <http://www.espacionet.com/Medicina>. Revista Oficial del ICOMEM N° 56. Junio 2002.
- 14.- http://www.encolombia.com/consideraciones_odonto.htm. Consideraciones biomoleculares en el proceso de carcinogénesis.
- 15.- Karp Gerald. *Biología celular*. 2ª edición. Editorial McGraw-Hill.; 1987.
- 16.- <http://baco.galeon.com/Carcinogenesis.htm>. Carcinogénesis y el índice de mutación somática.



REFERENCIAS

- 17.- Neoplasias orales, Dr. Francisco Javier Ochoa. 1ª edición. 1996. UNAM
- 18.- Sodeman. Fisiopatología clínica de Sodeman. 7ª edición. Editorial Interamericana. México. 1985.