

309
20



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

GENERALIDADES
DE CANCER

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A N
OLGA LUCIA ROJAS ROJAS
KIOSHI JOSE ALBERTO SAISHIO ORTIZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



MEXICO, D. F.

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

GENERALIDADES DE CANCER



INDICE

	<u>Pág.</u>
INTRODUCCION	1
CAP.1 DEFINICION	4
CAP.2 CARCINOGENESIS	7
2.1 Aspectos Macroscópicos	7
2.2 Aspectos Histológicos	8
2.2.1 Alteraciones ultraestructurales de las células neoplásicas	10
2.2.2 Algunas diferencias entre células normales y células transformadas "in vitro"	24
2.3 Crecimiento Tumoral	25
2.4 Diseminación del tumor	27
CAP.3 ETIOLOGIA	29
3.1 Carcinógenos más conocidos e importantes	30
3.1.1 Radiaciones	30
3.1.2 Sustancias químicas	32
3.1.3 Factores químicos iatrogénicos	34

3.1.4 Hábitos personales	35
3.1.5 Factores ocupacionales	39
3.1.6 Factores genéticos	39
3.1.7 Deficiencia inmunológica	40
CAP.4 ONCOGENESIS	42
4.1 Oncogenes	42
4.1.1 Origen	42
4.1.2 Efectos de los oncogenes	44
4.1.3 Sitios de acción	44
4.1.4 Oncogenes celulares	46
CAP.5 EPIDEMIOLOGIA	48
5.1 Mortalidad	48
5.2 Incidencia	50
5.2.1 Edad	50
5.2.2 Sexo	50
5.2.3 Lugar de origen	51
5.2.4 Factores ambientales	51
5.2.5 Raza	51
CAP.6 DIAGNOSTICO	53
6.1 Historia Clínica	53
6.2 Exámen Físico	54
6.3 Procedimientos Especiales	54
6.3.1 Radiología diagnóstica	54
6.3.2 Exámen ultrasónico	56
6.3.3 Endoscopia	56
6.3.4 Citología	56
6.3.5 Biopsia	56
6.3.6 Otros test diagnósticos	57
CAP.7 PRONOSTICO	58
7.1 Sexo	58
7.2 Edad	58

	<u>Pág.</u>
7.3 Embarazo	58
7.4 Dependencia Hormonal	59
7.5 Grado Histológico	59
7.6 Existencia de ganglios linfáticos en el tratamiento primario	59
7.7 Existencia de metástasis a distancia	59
7.8 Intervalo entre el tratamiento de la lesión y la recidiva local o metástasis	59
CAP.8 TRATAMIENTO	60
8.1 Cirugía	62
8.1.1 Cirugía curativa	62
8.1.2 Cirugía preventiva	63
8.1.3 Cirugía diagnóstica	63
8.1.4 Cirugía paliativa	64
8.1.5 Cirugía citoreductora	64
8.1.6 Otros procedimientos quirúrgicos	64
8.2 Radioterapia	65
8.2.1 Tipos de radiaciones	65
8.2.2 Técnicas de radioterapia	66
8.2.3 Reacciones a las radiaciones	66
8.3 Quimioterapia	68
8.3.1 Clasificación de las drogas anticancerosas	68
8.3.2 Factores que influyen en el potencial terapéutico	68
8.3.3 Quimioterapia adyudante	70
8.3.4 Tratamiento hormonal	70
8.4 Inmunoterapia	71
8.4.1 Tipos de inmunización	71
CONCLUSIONES	73
GLOSARIO	76
BIBLIOGRAFIA	78

INTRODUCCION

El estudiante de Odontología o el Dentista graduado quizá no tenga un interés primario por el cáncer. En la actualidad el panorama se ensancha creándose nuevas responsabilidades. Como la medicina, la odontología es un compromiso ético; el que lleva a cabo estudios de odontología acepta a priori la obligación de servir a su prójimo.

En el futuro, los Dentistas, que no tengan un conocimiento mínimo de cáncer habrán desatendido una obligación importante hacia el público y no serán miembros útiles de la profesión.

Teniendo en cuenta que el cáncer es una de las cinco enfermedades que constituyen el más alto índice de mortalidad en México, es necesario que el Dentista tenga

los conocimientos básicos de lo que es el cáncer, su etiología, su epidemiología, su diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Ya con el conocimiento global del cáncer, podrá valorar las condiciones generales del paciente y así mismo podrá remitirlo con el especialista indicado.

Por sus funciones específicas, el Dentista debe aceptar una nueva tarea, una mayor responsabilidad y la obligación de salvar vidas humanas.

Después del propio paciente, el Dentista está enrolado en la primer línea de defensa contra el cáncer bucal.

Un alto porcentaje de estos pacientes, por ahora condenados, han sido atendidos por el Dentista en un momento en que un diagnóstico precoz y un tratamiento enérgico pudieran salvar sus vidas.

En el problema del control del cáncer, parece lógico que los Dentistas, que se ocupan principalmente de la cavidad bucal y observan a diario la boca de millones de pacientes en "edad de cáncer", deban convertirse en los guardianes de este órgano; éste es el nuevo concepto.

Los Dentistas deben aprender a realizar exámenes periódicos en busca de cáncer, como parte de su examen ordinario de la cavidad bucal, para así evitar la

creciente frecuencia con la cual el cáncer se confunde con otros trastornos de la cavidad bucal.

La importancia de un diagnóstico inmediato, o la corrección de un tratamiento equivocado, es mucho mayor en el caso del cáncer que en cualquiera de los trastornos con los cuales se puede confundir. Al estudiar una lesión no debe olvidarse en ningún momento que la tardanza en la identificación de un cáncer puede significar la muerte.

Esta investigación se realizó con el objeto de aportar los conocimientos básicos y más recientes acerca de cáncer, esperando les sea útil a estudiantes y profesionistas.

CAPITULO I

DEFINICION

Existen muchas definiciones de neoplasia, lo que nos indica que ninguna es totalmente satisfactoria.

"Un neoplasma o tumor es un trastorno de crecimiento y diferenciación celular caracterizado por una proliferación excesiva de células sin relación aparente con las exigencias fisiológicas del órgano involucrado y además numerosas variedades se originan en todos los tipos de los tejidos humanos, y los tumores resultantes muestran marcadas variaciones en su comportamiento biológico".

De todas formas, conviene revisar características comunes a la mayoría de las definiciones, con objeto de delimitar el campo de referencia y excluir a los procesos que, aunque semejantes, no se consideran como verdaderamente tumorales:

ANDERSON

Una neoplasia es un crecimiento nuevo no controlado de tejido.

BOYD

Un tumor o neoplasia puede definirse como un crecimiento de células nuevas que proliferan sin control y que no poseen ninguna función útil.

FLOREY

Un tumor es un tejido que crece activamente, formado por células derivadas de una que ha sufrido un cambio anormal de diferenciación irreversible; su crecimiento es progresivo, debido a retraso persistente en la maduración de sus células de origen. La naturaleza esencial de la diferenciación irreversible, biológica o química, todavía se desconoce.

LAVIA Y HILL

Neoplasia es aquella forma de hiperplasia causada, por lo menos en parte, por una anomalía intrínseca hereditaria de las células afectadas.

MACCALLUM

Son masas de tejido que semejan tejidos normales pero sin ser idénticas a ellos, crecen sin someterse a las leyes que gobiernan y limitan el crecimiento del tejido normal.

ROBBINS

Un tumor es un crecimiento patológico de tejido.

WILLIS

Un tumor es una masa de tejido, cuyo crecimiento excede y no se coordina con el de los tejidos normales, y que persiste de la misma manera excesiva después de que cesa el estímulo que la ha producido.

CAPITULO II

CARCINOGENESIS

Existen dos hipótesis de trabajo principales que tratan de explicar el fenómeno tumoral sobre bases genéticas. Una de ellas supone que el cáncer se puede deber a la acumulación de mutaciones somáticas, de modo que los fenotipos cancerosos más extremos serían el resultado de una serie progresiva de mutaciones. Sostiene la segunda hipótesis que la mayoría de los cánceres se pueden originar por la inserción de material genético nuevo, como consecuencia de la infección de células normales por virus tumorales.

ASPECTOS MACROSCOPICOS

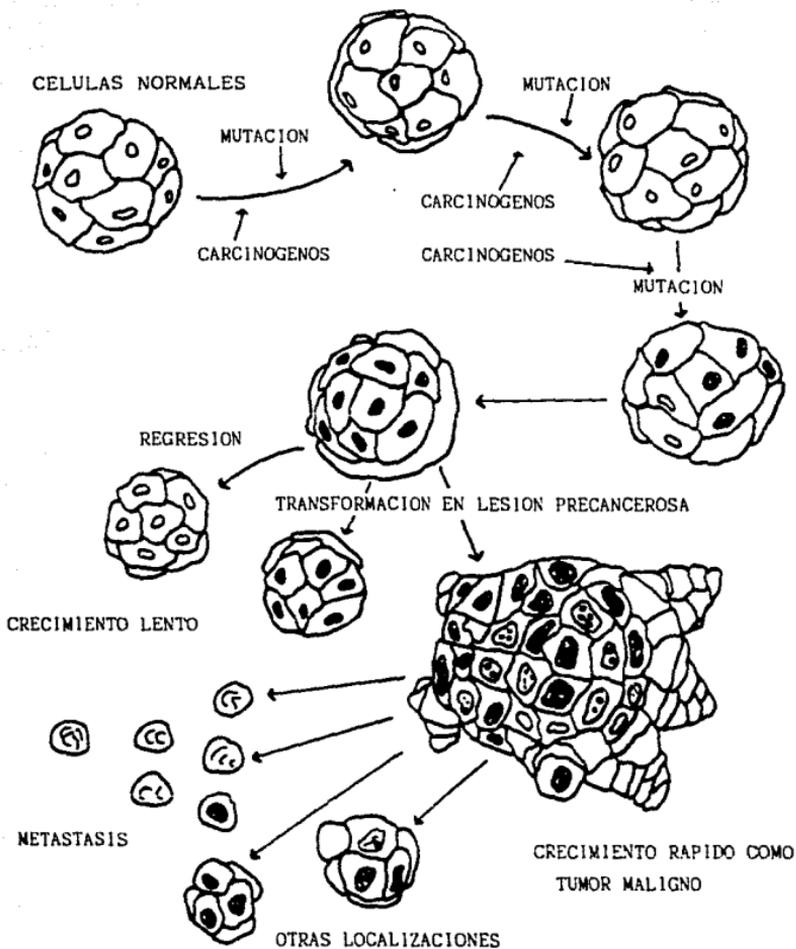
Los tumores malignos suelen tener una forma irregular, con bordes mal definidos, debido a la infiltración de los tejidos que lo rodean. Las áreas

afectadas por el cáncer siempre son induradas. Con frecuencia hay hemorragias y necrosis, sobre todo en el centro del tumor. Los tumores que se desarrollan también en extensión, por expansión y pueden aparecer circunscritos o pseudoencapsulados. La infiltración de las estructuras que los rodean esta, sin embargo siempre presente.

El aspecto macroscópico de los carcinomas es variable: frecuentemente se presentan como una proyección de una masa exofítica, que puede ser papilar o nodular. Aparecen a veces como una fisura, como una úlcera profunda o como una estructura quística. Rara vez, un carcinoma puede ser multicéntrico en su origen y así se producen múltiples lesiones: no es raro que un órgano albergue múltiples tumores malignos, que pueden ser sincrónicos o metacrónicos. Algunos carcinomas con clara capacidad infiltrante pueden afectar los tejidos difusamente. Los sarcomas tienden a ser más grandes que los carcinomas, a ser fusiformes y carnosos y a confundirse más con los tejidos que los rodean.

ASPECTOS HISTOLOGICOS

Un tumor consta de dos partes propias: las propias células tumorales y un estroma vascular que se deriva de los tejidos normales. El patrón de crecimiento de las células tumorales y su morfología nuclear ayudan a distinguir los tumores benignos de los malignos. Pero para determinado tipo histológico de un tumor es necesario estudiar la diferenciación celular o



Las mutaciones raramente son espontáneas, antes bien parecen causadas por factores carcinógenos ambientales. Formada ya una lesión precancerosa en muchos casos remitirá o avanzará lentamente; muy pocas lesiones llegarán a la invasión metastásica.

cualquier actividad funcional que el tumor pueda tener tal como una formación de queratina en el carcinoma y secreción de mucina en algunos adenocarcinomas.

ALTERACIONES ULTRAESTRUCTURALES DE LAS CELULAS NEOPLASICAS

MEMBRANA CELULAR

Contacto celular:

- Disminución de la adhesividad.
- Ausencia de inhibición por contacto del movimiento.
- Ausencia de la inhibición por contacto de la multiplicación.
- Disminución de uniones firmes.
- Aumento en la capacidad para formar heterococareones por fusión.

Cargas de superficie:

- Disminución de la actividad electroforética.
- Aumento en las cargas negativas por aumento del ácido siálico.

Aumento en la permeabilidad de enzimas lisosomales.

Cambios inmunológicos:

- Aparición de antígenos nuevos.
- Reaparición de antígenos embrionarios.
- Desaparición de antígenos órgano-específicos.

MITOCONDRIAS

Aumento o disminución en número y/o tamaño.

Tumefacción con matriz irregular.

Disminución o alteración en las crestas.

Figuras de mielina y otras inclusiones.

Exceso de fibras de DNA.

LISOSOMAS

Aumento en número y tamaño.

Vacuolas autofágicas y figuras de mielina.

Vacuolas heterofágicas con restos celulares

RETICULO ENDOPLASMICO

Polisomas abundantes.

Hiperplasia del reticulo endoplásmico rugoso.

APARATO DE GOLGI

Hiperplasia.

INCLUSIONES

Secreciones (melanina o moco).

Cuerpos lamelares.

Virus (SV40, adenovirus, herpes y virus de RNA).

MEMBRANA NUCLEAR

Pliegues exagerados.

Vesículas nucleares.

NUCLEOPLASMA

Marginación de heterocromatina exagerada.

Cuerpos de pericromatina.

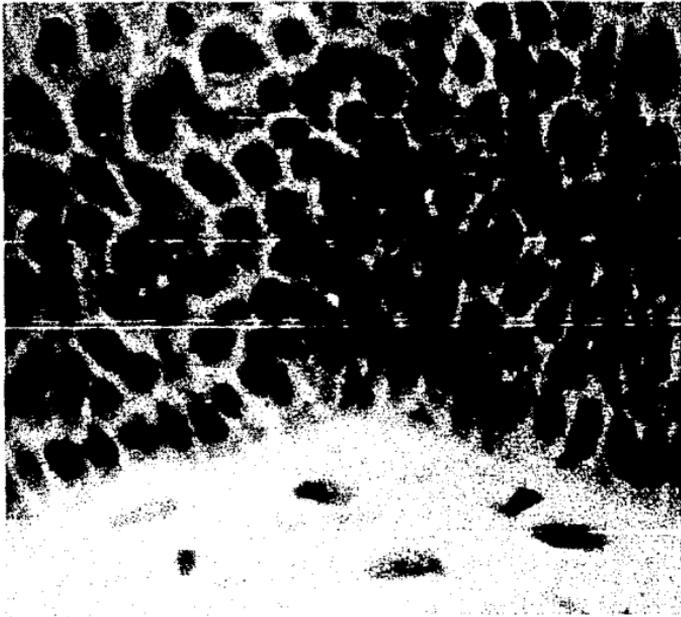
Cuerpos nucleares.

NUCLEOLO

Hipertrofia y/o multiplicidad.

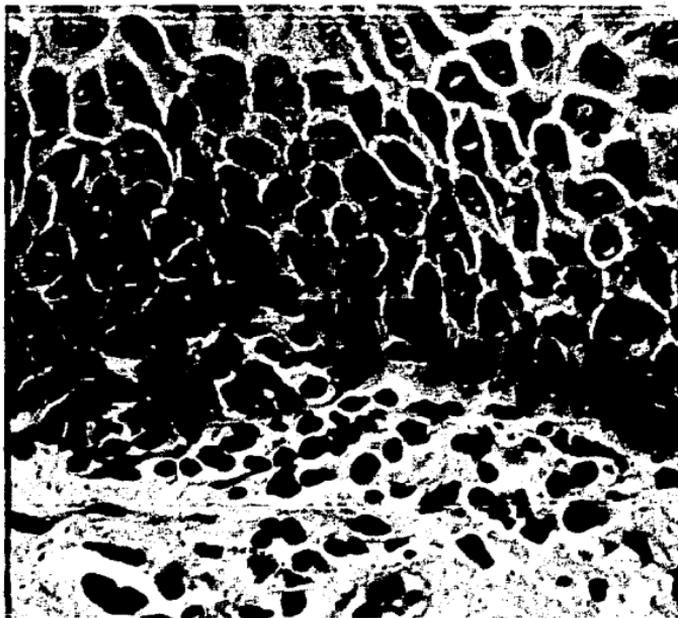
Vacuolas y granulaciones.

Cambios de densidad.



APARIENCIA NORMAL DEL EPITELIO DE LA MUCOSA

Las células basales están polarizadas en los ángulos derechos en la conjunción del tejido epitelial-conectivo y las células espinosas están arregladas en una estratificación normal hacia arriba.



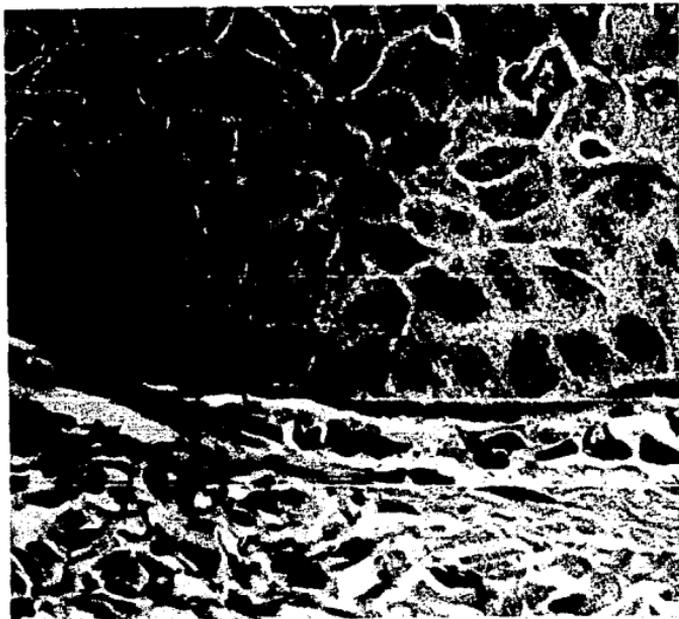
**ALTERACION EN LA POLARIDAD
EN LA CAPA DE CELULAS
BASALES**

Las células basales no están perpendiculares a la unión del tejido epitelial-conjuntivo pero están colocadas en un ángulo a la conjunción.



PLEOMORFISMO E HIPERCROMATISMO

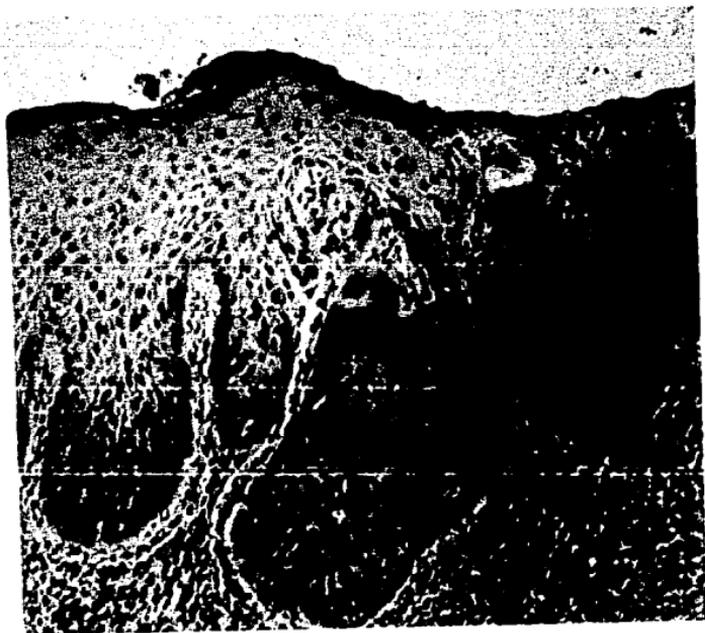
Las células muestran una variación en forma y tamaño y muchos núcleos están teñidos de negro.



ESTRATIFICACION DE LA MEMBRANA BASAL

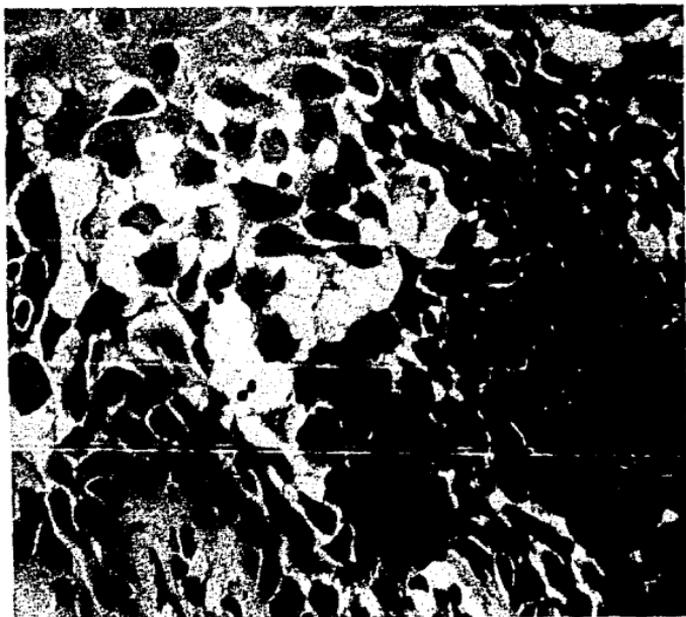
Un incremento del estrato
en el PAS positivo "membrana
basal" puede ser vista.

PAS: Acido Paraaminosalicilico



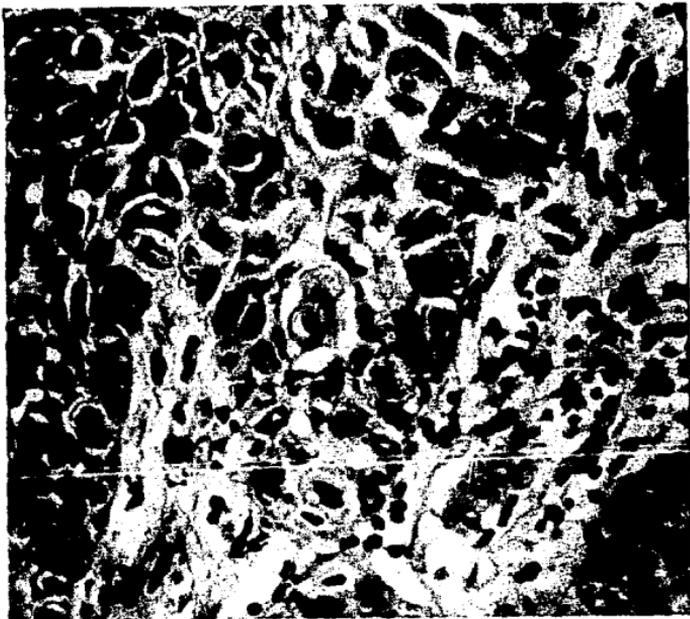
PLEXO EN FORMA DE GOTA

El plexo se transforma en irregular, a menudo con una porción basal bulbosa y una constricción elevada.



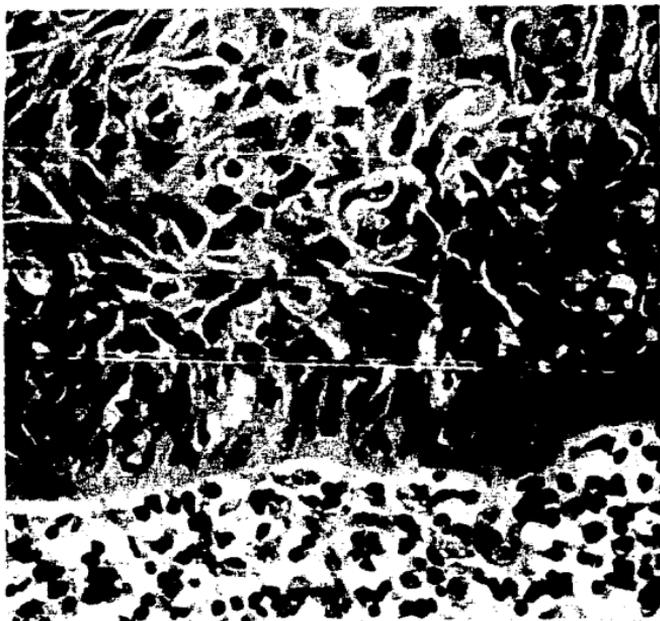
PERDIDA DE COHESION

Las células espinosas pierden su unión con sus células adyacentes con una apariencia similar a la acantolisis.



MITOSIS INCREMENTADA

El incremento de la actividad mitótica puede ser observada en lesiones premalignas y malignas. La mi tosis en un nivel alto de las células espinosas es particularmente importante.



ALTERACION MARCADA EN LA POLARIDAD

La alteración en el arreglo celular es más marcado y la estratificación regular en la capa de células espinosas está reemplazada por células arregladas irregularmente.



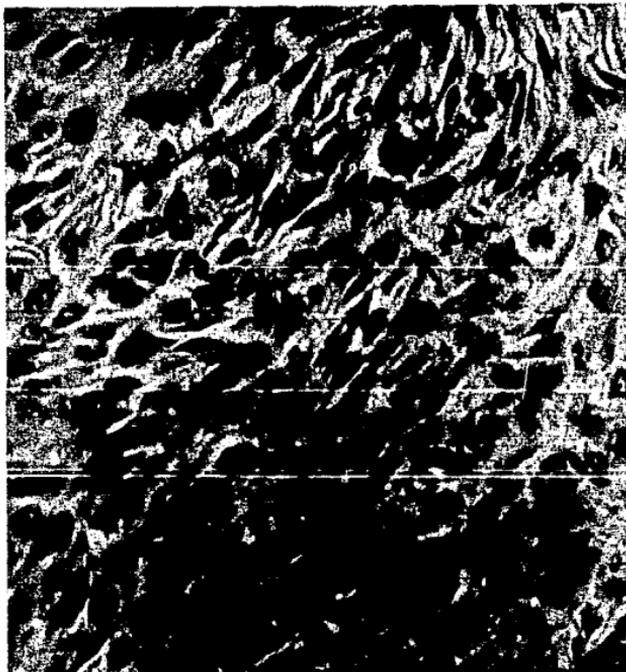
INVERSION DE LA RELACION NUCLEO-CITOPLASMA

El núcleo se elonga y ocupa una gran parte de la célula comparado con el citoplasma.



MITOSIS ANORMALES

Esto se presenta en varios aspectos. En este caso, es una mitosis tripolar.



ESTRATIFICACION IRREGULAR

El arreglo anormal de las células en la capa de células espinosas es mostrada.



NUCLEOLO PROMINENTE

A veces los nucleolos dentro del núcleo vesicular son prominentes.

ALGUNAS DIFERENCIAS ENTRE CELULAS NORMALES Y CELULAS
TRANFORMADAS "IN VITRO"

EFICIENCIA PARA FORMAR CLONAS:

Normales: Requieren inóculos grandes.

Transformadas: Requieren inóculos menores.

REQUERIMIENTO DE SUERO PARA MULTIPLICACION CELULAR:

Normales: Normal.

Transformadas: Disminuido.

INHIBICION POR CONTACTO DE MOVIMIENTO Y MULTIPLICACION:

Normales: Presente.

Transformadas: Ausente.

POTENCIAL DE MULTIPLICACION:

Normales: Limitado.

Transformadas: Ilimitado.

CRECIMIENTO EN GEL DE AGUA:

Normales: Negativo.

Transformadas: Positivo.

CRECIMIENTO EN PRESENCIA DE SUSTANCIAS CANCERIGENAS:

Normales: Negativo.

Transformadas: Positivo.

CAMBIOS METABOLICOS.

PRODUCCION DE ACIDO LACTICO Y MUCOPOLISACARIDOS ACIDOS:

Normales: Normal.
Transformadas: Aumentada.

COMPLEMENTO CROMOSOMICO:

Normales: Euploide.
Transformadas: Anenploide.

ANTIGENOS NUEVOS Y TUMORIGENICIDAD:

Normales: Ausente.
Transformadas: Presente.

CRECIMIENTO TUMORAL

Es la resultante de la combinación de tres parámetros:

1. El factor de crecimiento, es decir, la relación de las células que se dividen activamente con las células en reposo.

2. La duración del ciclo celular, que se divide en cuatro fases:

G1 Reposo metabólico aparente

S Período de síntesis

G2 Período premitótico

M Mitosis

3. El coeficiente de pérdida celular.

El tumor primario se deriva de la modificación de una o más células bajo condiciones favorables. Las células que se multiplican en divisiones sucesivas forman varias clonas celulares, que son las que al juntarse forman la masa tumoral inicial.

Si tomamos como base que el ciclo dura de cinco a diez días en la mayoría de los casos, un tumor con un diámetro de un centímetro contiene 10^6 células, siendo la resultante de treinta duplicaciones, lo que significa una vida latente de ciento cincuenta a trescientos días.

Generalmente un tumor de células malignas se encuentra acompañado de un estroma para que las células puedan subsistir. Esto ocupa volumen y no crecen a la misma velocidad además, no todas las células que salen de una división necesariamente deben tomar parte en la siguiente:

- * Algunas serán incapaces de dividirse (abortadas);
- * Otras no encontrarán adecuada nutrición, sobre todo si su número es grande y se necrosarán (desaparecidas);
- * Algunas pueden ser destruidas como reacción defensiva del huésped (destruidas);
- * Otras dejarán el tumor y producirán metastasis (escapadas).

Cada tumor tiene su propia velocidad de crecimiento, que es el resultado neto de la combinación de los factores citados, siendo el elemento esencial el número de células que no pueden tomar parte en las duplicaciones sucesivas. El coeficiente de pérdida celular es la pérdida de los abortos, desapariciones, destrucciones y escapes. El conflicto huésped-tumor y sus variaciones resultarán en cambio del coeficiente, y de ahí las irregularidades en la curva de crecimiento. Cuando el coeficiente de pérdida celular disminuye, el tumor se estabiliza; cuando es marcadamente mayor, el tumor regresa; si es de un 100%, se producirá la así

llamada curación espontánea.

DISEMINACION DEL TUMOR

Aunque muchos de los tumores malignos se caracterizan por la habilidad de invadir localmente y diseminar a distancia, el grado y el modo varía en los diferentes tumores. En un lado de la escala está la invasión local sin metástasis a distancia. Por el otro lado está el tumor maligno que tiende a metastatizar ampliamente.

Los tumores malignos pueden diseminarse por:

1. Extensión local o invasión:

Esto significa diseminación por invasión directa de las estructuras vecinas. Parece que ciertas propiedades de las células cancerosas favorecen la diseminación local y son: la menor adhesividad, los movimientos ameboides y quizá la secreción de factores de diseminación.

2. Diseminación linfática:

Una vez que la célula cancerosa ha invadido los vasos linfáticos, se desprende para formar émbolos o proliferar como un crecimiento continuo del vaso.

El émbolo de la célula cancerosa se aloja en el seno periférico de un ganglio linfático, formando un crecimiento metastásico. A medida que se desarrolla la metástasis, todo el ganglio linfático es invadido, su cápsula y vasos eferentes son infiltrados y se puede producir la extensión al grupo próximo de ganglios.

La diseminación linfática del cancer se transforma

en una diseminación hematológica cuando la linfa que contienen las células cancerosas entra el torrente sanguíneo.

3. Diseminación sanguínea:

Son necesarias tres etapas para la formación de metástasis: invasión de los vasos sanguíneos (o linfáticos) por las células cancerosas, embolización o transporte mecánico, anidación y crecimiento progresivo en su nueva localización.

CAPITULO III

ETIOLOGIA

En la actualidad no se conoce cual es la causa directa del cáncer, sin embargo se han determinado varios agentes o circunstancias llamados "factores ambientales", gracias a estudios epidemiológicos y de carcinogénesis. Estos factores favorecen el desarrollo de un alto porcentaje de cáncer. Dichos estudios pueden agruparse en tres clases:

1. Investigaciones epidemiológicas orientadas a determinar la distribución ambiental de los posibles agentes carcinógenos.

2. Experimentos para determinar el poder carcinógeno en los animales, de ciertos elementos existentes en el ambiente humano y para establecer los mecanismos y secuencias de esta carcinogénesis.

3. Investigaciones destinadas a conocer la naturaleza del carcinógeno y a buscar la manera de identificarlo en

el medio ambiente.

La inducción del cáncer puede hacerse de dos formas:

a. Por la acción repetida, crónica durante períodos de 15 a 30 años. Este largo lapso trae la posibilidad de eliminar el contacto con el carcinógeno, lo que permite así la regresión de los procesos de transformación maligna.

b. Por la acción aguda y única, como es el caso de la radiación atómica.

Los efectos de los carcinógenos son diferentes a saber: Algunos pueden tener efecto aditivo, es decir, que pueden inducir el cáncer si se suman con las de otro que tengan efecto sinérgico.

Por otra parte la acción carcinógena puede hacerse directamente sobre los órganos que sirve de puerta de entrada de la sustancia al organismo.

También pueden afectar órganos diferentes de aquellos por los cuales se efectúa la penetración. Este efecto se manifiesta en los órganos en los que se metaboliza o secreta el carcinógeno o en otros especialmente sensibles.

CARCINOGENOS MAS CONOCIDOS E IMPORTANTES

Radiaciones.

a. Radiaciones ionizantes:

La acción carcinógena de la radiaciones ionizantes comenzó a demostrarse en el siglo

XVI por medio de estudios epidemiológicos en un grupo de mineros Checoslovacos y Alemanes en el cual se concluyó la alta frecuencia de cáncer pulmonar ocasionado por las partículas provenientes de las minas y aspiradas por ellos.

Posteriormente, se han descrito numerosos ejemplos de cáncer inducidos por radiaciones:

1. Cáncer de tiroides en niños que en sus primeros años recibieron tratamiento con rayos X por hiperplasia del timo, linfadenitis cervical o adenoides faríngeas.
2. La alta frecuencia de leucemia mieloide en personas tratadas de 6 a 8 años antes con rayos X por espondiloartrosis.
3. El aumento de cáncer en niños que recibieron radiación "in utero" con motivo de exámenes radiológicos hechos a la madre durante el embarazo. Particularmente los primeros meses.
4. Los estudios de los Japoneses sometidos a la irradiación aguda de la bomba atómica en Hiroshima y Nagasaki han demostrado una alta incidencia de leucemia hasta 14 años después en quienes se hallaban en un área de 1.5 kms. de radio desde el epicentro.
5. Alto índice de cáncer en los habitantes de diversas regiones en donde la radiación ambiental es alta.
6. Aparición de cáncer en órganos sometidos a 6 o más años antes a dosis altas a radiaciones.
7. La alta frecuencia de leucemia entre los radiólogos, en la época en que no se tomaban las precauciones indispensables, sobre todo en la fluoroscopia.

b. Radiaciones Ultravioleta:

Se ha demostrado la alta

frecuencia de cáncer en personas que reciben altas dosis de radiaciones ultravioleta, siendo más afectados los campesinos, los marineros, quienes viven en los trópicos y especialmente en las alturas, donde la intensidad de la radiación ultravioleta es mayor que a nivel del mar.

Sustancias Químicas

Gracias a estudios epidemiológicos y/o experimentación animal, se ha demostrado que son numerosas las sustancias químicas que tienen acción carcinógena. Los mecanismos de acción varían de acuerdo a las circunstancias, en general pueden resumirse así:

a. Polución aérea:

Se atribuye a la contaminación del aire el aumento creciente del cáncer de pulmón. Estudios epidemiológicos han confirmado la frecuencia más alta en habitantes de las ciudades. Esta diferencia es muy notoria entre los no fumadores y poco marcada en los fumadores.

Los contaminantes del aire pueden ser partículas sólidas o gaseosas y pertenecen a varios grupos químicos, los más conocidos son los hidrocarburos cíclicos aromáticos.

Debe tenerse en cuenta que en el aire hay otros contaminantes que, aunque no carcinógenos, son irritantes para los cilios de la mucosa traqueobronquial, facilitando así el contacto y penetración de los carcinógenos.

b. Factores alimentarios:

El estudio de las variaciones en la frecuencia de ciertos tipos de cáncer, de acuerdo a distintas áreas geográficas, han hecho pensar que existe alguna relación con los hábitos alimentarios.

En la experimentación en animales de laboratorio, se ha demostrado que hay en ciertos alimentos sustancias carcinógenas como los colorantes, los aditivos y los pesticidas. Algunos de estos no existen en alimentos frescos sino que se producen durante su almacenamiento. Dichas sustancias son principalmente producidas por el *Aspergillus Flavus*.

En 1982, el Consejo Nacional Norteamericano de Investigación, una rama de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos, propuso unas directrices provisionales para limitar el riesgo de aparición del cáncer relacionado con la alimentación. Las principales recomendaciones consistían en reducir la ingesta de grasa, desde la media del mundo occidental, cifrada en el 40% de las calorías totales, hasta el 30%, consumir más fibra, más frutas y más verduras, aumentar la ingesta de hidratos de carbono y disminuir el consumo de alimentos adobados, ahumados y salados.

Por suerte, existen, por otro lado, mecanismos de defensa del organismo. Así, la ingestión de proteínas aumenta la secreción de jugo gástrico diluyendo los carcinógenos y favoreciendo su eliminación. A ellos se atribuye la menor frecuencia de cáncer gástrico en áreas donde se consume mucha carne. Las nitrosaminas recientemente investigadas por el hecho de haberse encontrado en algunos alimentos y ser carcinógenos

potentes en los animales, sin embargo no se ha probado su acción en el hombre.

El Concejo Nacional Estadounidense de Investigación ha optado por guías dietéticas provisionales basadas en los datos epidemiológicos experimentales disponibles.

Sin duda, conforme aumentan los conocimientos en esta área, estas recomendaciones habrán de revisarse. Representan el estado actual de la ciencia en esa cuestión y constituye el soporte de una dieta que no produzca ningún efecto perjudicial y si bastantes posibilidades de reducir el riesgo a los principales tipos de cáncer inducidos por la alimentación.

Factores Químicos Iatrogénicos

Hay varios agentes usados en medicina que pueden producir cáncer en el hombre. Ejemplo de ellos son: el Torotrast usado como medio de contraste radiológico; la Clornafazina, empleada hasta hace poco contra la policitemia vera, y relacionada con el cáncer de vejiga; la parafina líquida en el cáncer gástrico; las preparaciones dermatológicas con alquitrán en el cáncer de piel; los citostáticos antiblasticos, que aumentan el riesgo de un segundo cáncer.

Las drogas inmunosupresoras, usadas en los trasplantes de órganos también aumentan el riesgo de cáncer hasta 35 veces.

* Hormonas:

Se ha demostrado experimentalmente en

animales que casi todas las hormonas pueden provocar varios tipos de cáncer, no existiendo datos positivos en el hombre la evidencia de que el uso prolongado de estrógeno aumente la frecuencia de cáncer de seno y cervicouterino, tampoco está comprobado.

Habitos Personales

En términos generales, la frecuencia de cáncer por hábitos está en íntima relación con los carcinógenos químicos.

a. El tabaquismo:

Estudios recientes (realizados en Estados Unidos, Inglaterra y Canadá) han demostrado que no solo la mortalidad pos-cáncer de pulmón, sino la debida a otros cánceres y a enfermedad coronaria, bronquitis y emfisema son 50% más altas en fumadores que en no fumadores.

Estos mismos estudios demuestran la íntima relación existente entre la mortalidad por cáncer de pulmón y el número de cigarrillos fumados diariamente; la mayor mortalidad cuanto antes comience el vicio y más años se halla persistido en él.

En el humo del cigarrillo se han identificado varias sustancias conocidas como cancerígenas en los animales. Las principales, que son hidrocarburos policíclicos, no existen en la hoja del tabaco sino que se producen durante su combustión; se calcula que un fumador de 20 cigarrillos diarios inhala 0.32 microgramos

de benzopireno diariamente. De acuerdo a un dato reciente otro carcinógeno potente presente en el humo del tabaco es la N-nitrosopiperidina.

La tasa de mortalidad es menor en los exfumadores que en los fumadores; mientras sea más largo el tiempo pasado desde la suspensión del hábito, menores la tasa hasta que a los 10 años se acerca a lo normal. Los cambios histológicos en el epitelio bronquial van paralelos con estas observaciones epidemiológicas.

Según la American Cancer Society, en estudios recientes aseguran que el 11% de los fumadores empedernidos en los Estados Unidos mueren de cáncer de pulmón (sin incluir otros cánceres asociados al tabaco).

b. El alcoholismo:

Hay una íntima relación entre la ingestión de alcohol y la frecuencia de cáncer de boca, faringe, laringe y esófago. La incidencia de cáncer de boca entre los alcohólicos es 2 a 3 veces mayor que la de la población general; la incidencia asciende a 16 veces en personas que al mismo tiempo que son alcohólicas son fumadores empedernidos.

Al parecer el alcohol es considerado como un cocarcinógeno y no como un carcinógeno puro. Es difícil evaluar el verdadero papel del alcohol en la genesis del cáncer, porque el alcoholismo se asocia frecuentemente al tabaquismo y a deficiencias dietéticas.

c. Vida sexual:

Es importante tener en cuenta que los

riesgos de cáncer pueden deberse no solo a la mala higiene sexual, sino también a factores hormonales.

Ya es un hecho admitido que el cáncer de cuello uterino tiene los siguientes factores epidemiológicos: es muy raro en la virgenes; es más frecuente cuanto antes se inicie la actividad sexual y cuanto mayor sea el número de compañeros sexuales; también aumenta con el número de embarazos y de partos, y es mayor en mujeres que han parido por vía natural que en aquellas que han sido sometidas a cesáreas; es más frecuente cuanto más bajo sea el nivel socioeconómico.

Su incidencia más baja es en el Israel (3.0 por 100 mil judías) y la más alta en las Puertorriqueñas de Nueva York (94.1 por 100 mil) seguido de Colombia (79.9 por 100 mil).

La relación de cáncer de seno con la experiencia sexual es lo contrario que la de cervix. En igualdad de edad es más frecuente en las solteras y en las que no han tenido embarazos. Antes se creía que la lactancia era un factor de protección contra el cáncer de seno, pero estudios epidemiológicos recientes no lo han confirmado.

Esta situación plantea problemas particulares para la realización de programas de detección, dado que las mujeres que tienen un alto riesgo para el cáncer cervical constituyen un grupo diferente de aquellas que tienen un alto riesgo para el cáncer mamario..

En cuanto al cáncer de pene, éste es casi inexistente en aquellos que se realizan la circuncisión en los primeros días de vida. El hecho de que la circuncisión evite el cáncer de pene, como es obvio, y protege el

resto del pene. parece que el factor no es localizado al prepucio. sino que se trata más bien de higiene genital.

d. Parásitos:

El mejor y más comprobado ejemplo de los parásitos como carcinógenos es el de esquistosoma en el cáncer de vejiga. En Egipto, Irak y Sudan este cáncer es mucho más frecuente entre los atacados por parásitos que en el resto de la población. Quizá el esquistosoma tenga algunos cofactores, con infección bacteriana y nitrosaminas.

e. Virus:

Actualmente no hay duda, con base a los numerosos estudios experimentales, de que algunos virus son la causa determinante básica de varios cánceres en animales, como linfomas, leucemias, cáncer de mama y algunos sarcomas. En ellos se cumplen todos los postulados de Koch, se han identificado plenamente los virus, se conocen los mecanismos de transmisión y las respuesta epidemiológicas.

El hallazgo constante de partículas virales en algunos cánceres no es demostrativo por sí solo, pues puede deberse a otras causas, tampoco es confirmativo que algunos adenovirus humanos sean cancerígenos en ciertas condiciones experimentales, pues en circunstancias naturales no sucede así.

El tumor humano que ha sido estudiado más íntegramente desde el punto de vista viral es el de Burkitt. La primera sospecha se tuvo al estudiar su distribución en África y Nueva Guinea, que sugería la

relación con ciertos insectos que pudieran servir de vectores, el hallazgo constante de partículas de Epstein Bar en el tumor de Burkitt no es confirmativo, pues hasta ahora no se ha podido demostrar su acción carcinógena.

Factores Ocupacionales

Son relativamente pocas las sustancias de uso profesional que actúan como carcinógenos comprobados. Los órganos más afectados por el cáncer ocupacional son los que están en contacto directo con el carcinógeno.

Uno de los obstáculos a la correlación de datos relacionados con el cáncer ocupacional es el largo periodo que transcurre entre el comienzo de la exposición y la aparición del cáncer.

Entre los agentes carcinógenos ocupacionales más importantes se encuentran:

- * Hidrocarburos aromáticos, carbón y productos del petróleo, benceno y anilinas cuyos órganos blanco son: pulmón, piel, vejiga y laringe.
- * Gas mostaza, órganos blanco: laringe y pulmón.
- * Cloruro de vinilo: hígado.
- * Níquel: senos paranasales y pulmón.
- * Asbesto: pulmón.
- * Rayos ultravioleta: piel.
- * Radiaciones ionizantes: piel y órganos hematopoyéticos.

Factores Genéticos

Aunque no se dispone de información tan precisa acerca de la influencia de los factores genéticos, es evidente que tienen también una gran importancia.

Existen varias neoplasias hereditarias, transmitidas por rasgos mendelianos dominantes autosómicos, como el retinoblastoma bilateral, el tumor de Wilms, la poliposis familiar y el síndrome nevoide vasocelular, en los cuales los portadores del gen deletéreo producen cáncer en el 80-90% de los casos.

Hay algunos síndromes preneoplásicos hereditarios que degeneran en cáncer hasta en el 10% y se clasifican en cuatro categorías:

1. Síndromes hamartomosos: Son malformaciones pseudotumorales que se presentan en sitios de diferenciación defectuosa, se deben a rasgos autosómicos dominantes.

2. La genodermatosis: se debe a rasgos autosómicos recesivos con defectos dérmicos que predisponen al cáncer de piel.

3. Síndromes con fragilidad cromosómica "in vitro": se deben a rasgos autosómicos recesivos y predisponen a leucemia.

4. Síndrome de inmunodeficiencia: predisponen a las neoplasias linforreticulares.

Deficiencia Inmunológica

En el hombre, la inmunodeficiencia producidas por drogas, favorece la aparición de cáncer, como se ha observado en pacientes con trasplantes renales y de otro

órgano en quien el cáncer aparece con frecuencia 35 veces mayor que en individuo normal. Los tumores más frecuentes son los del tipo linfocítico, y su período latente es corto.

Para explicar este fenómeno, se ha invocado la teoría de la "vigilancia inmunológica". Según ella, el organismo humano está formando diariamente células potencialmente malignas, que son frenadas o destruidas por esta protección inmunitaria, cuyo fallo permitiría el desarrollo del cáncer.

CAPITULO IV

ONCOGENESIS

ONCOGENES

"Son genes que producen cáncer. Identificados primero en virus, de su historia evolutiva se deduce que las células normales de los vertebrados poseen genes cuya expresión normal bien pudiera desencadenar el crecimiento tumoral".

a. Origen:

En 1972, Dominique Stehelin y Varmus decidieron explorar la "hipótesis del oncogen" propuesta por Robert J. Huebner y George J. Todaro, del Instituto Nacional del Cáncer.

En su búsqueda de un mecanismo que explicara la inducción del cancer por multiples agentes distintos, Huebner y Todaro sugirieron que los oncogenes de

retrovirus constitulan parte del repertorio genético de todas las células, adquiridos, quizás, a través de infecciones víricas en los primeros estadios de la evolución. Los oncogenes serian inocuos mientras permanecieran en un estadio inactivo. Guardarian, empero, íntegra su capacidad para encaminar las células hacia un crecimiento canceroso en cuanto los activara un agente carcinogénico. Concluyendo de que si dicha hipótesis es cierta, el gen src debería hallarse en el ADN de las células normales.

El ADN de vertebrados contiene decenas de miles de genes para descubrir a src: Stehelin preparó un poderoso instrumento: ADN copiado exclusivo de src por la transcriptasa inversa. El ADN copiado sirvió de sonda para localizar zonas del ADN celular con secuencias de nucleótidos similares a las de src. La búsqueda se realizó por hibridación molecular en que las cadenas de un ácido nucléico hibridan, o forman complejos, con los ácidos nucléicos que poseen secuencias similares o muy relacionadas. Se comprobó que la copia de src preparada por Stehelin podía hibridar con ADN de pollos y otras aves no infectadas. Se prosiguió la búsqueda de ADN relacionado con src en mamíferos, incluyendo humanos y peces. Concluyendo: todos los vertebrados poseen, probablemente, un gen relacionado con src.

En estudios posteriores se demostró que el gen descubierto no era un oncogen en realidad, sino un gen celular. El misterio que presentó src se hizo más profundo con la observación de que el gen no solamente se hallaba en las células normales, sino que incluso era activo, es decir, se transcribía normalmente en ARN

mensajero y el ARN se traducía dando lugar a la proteína.

Todo parece indicar que las dos proteínas fueron diseñadas para cumplir una misma función, si bien una es una proteína vírica que causa cáncer y la otra una proteína de células normales.

b. Efecto de los oncogenes:

La mayoría de los oncogenes conocidos tienen actividades en las cuales hay cambios significativos en la expresión de los genes. Muchos oncogenes se cree que afectan la transformación por generar niveles aparentes de actividad en los signos de las rutas de transducción en la función normal, en la cual muchos casos es para regular el crecimiento por medio de cambios en la expresión de los genes. Los oncogenes pueden crecer por factores específicos, en receptores hormonales y signos intracelulares de transducción de proteínas. Algunos oncogenes nucleares son factores en la transcripción y otros pueden regular la actividad de transcripción. Así, de manera simpléctica, los oncogenes y la transcripción están relacionadas en que los productos de los oncogenes también como su efecto primario cambio en la transcripción celular de los genes, y por esto afectan la transformación oncogénica de la célula. Las proteínas de los oncogenes son factores de transcripción.

c. Sitio de acción:

Estudios iniciales han señalado que los productos de los oncogenes víricos podrían asentarse en el núcleo celular, donde actuarían

obstruyendo el aparato responsable de la replicación del ADN celular, lo que resultaría un crecimiento incontrolable de la célula.

Los experimentos de Hartmut Beug y Thomas Graf, del Instituto Max Planck para investigación de virus de Tubigen, mostraron, sin embargo que los efectos de la proteína src podían detectarse incluso en células a las que se les había extirpado el núcleo. La mayor parte de la proteína se encontró en el otro extremo de la célula: unida a la membrana celular, la delgada película que engloba a la célula y que sirve de mediadora de sus interacciones con el mundo exterior. Muchos citólogos han avanzado la idea de que el control de crecimiento celular quizá recaiga en la membrana plasmática y estructuras asociadas.

El estudio de las membranas plasmáticas de células transformadas por src aportó la primera correlación entre la acción de ppv60v-src sobre una proteína celular específica y uno de los cambios típicos en estructura y función observados en las células cancerosas. Mediante técnicas especializadas de fotomicroscopía, Larry R. Rohrschneider, del Centro de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson, de Seattle, llegó a demostrar que pp60v-src se encontraba en las placas de adhesión, regiones de la membrana que se adhieren a las superficies sólidas. En las células cancerosas, las placas de adhesión se desmoronan; la pérdida de adherencia celular resultante facilita, cabe presumirlo, que la mayoría de las células cancerosas se separan de su tejido de origen y metastatizan a otros sitios.

Se creía antes que los efectos oncogénicos de los virus podían ser manifestaciones secundarias de genes

víricos cuya principal misión era la de colaborar en la producción de nuevas partículas víricas. Hoy es un hecho establecido que la replicación de los retrovirus transcurre normalmente en ausencia de oncogenes.

Los oncogenes de retrovirus son genes celulares camuflados, pasajeros, captados de los animales en los virus se replican. El descubrimiento en que las células poseen también oncogenes, tienen implicaciones que están fuera del ámbito de la virología de los tumores.

d. Oncogenes celulares:

De los 17 oncogenes de retrovirus identificados hasta el momento, en 16 casos se ha podido encontrar parientes cercanos en los genomas de las células normales de vertebrados de las células normales de vertebrados. La mayoría de esos parientes cercanos celulares de los oncogenes víricos siguen los mismos principios que se habían deducido para c-src. Su organización estructural recuerda más la de genes celulares que la de genes víricos, parecen haber sobrevivido a largos períodos de evolución y son activos en células normales. Para explicar estos hechos, así como la notable similitud entre los oncogenes víricos y sus equivalentes celulares, la mayoría de los virólogos han optado por aceptar la idea de que los oncogenes de retrovirus son copias de los genes celulares. Pudiera ser que los oncogenes se hubieran añadido a genomas de retrovirus preexistentes en un momento no demasiado lejano de la evolución. Se desconoce cómo y por qué los retrovirus han copiado genes celulares. Pero hay razones

que indican que este proceso de copiado prosigue y que tal vez se pueden conseguir reproducirlo en un laboratorio.

Los genes de vertebrados de los que se originaron aparentemente los oncogenes de retrovirus, recibieron en un principio, la denominación de protooncogenes para así, resaltar su significado evolutivo y esquivar la conclusión de que los genes celulares tenían, por si mismos potencial oncogénico. Potencial que nadie les discute hoy. Son oncogenes celulares.

Encontramos dos hipótesis que explican los devastadores efectos que provocan los genes viricos en las células infectadas:

1. La hipótesis mutacional proporciona que los oncogenes viricos difieren de sus progenitores celulares en aspectos sutiles, pero muy importantes, resultado de mutaciones introducidas cuando los genes celulares se copiaron en el genoma de los retrovirus. Así las actividades enzimáticas de pp60v-src y pp60c-src, aparentemente similares, podrían tener en realidad distintas proteínas diana en la célula, dando lugar por lo tanto, a efectos muy dispares en el comportamiento celular.

2. La hipótesis alternativa: sugiere que los oncogenes de los retrovirus actúan por fuerza bruta, sobresaturando las células con un exceso de las proteínas esenciales que desempeñan funciones normales en la célula. Desde este punto de vista, la producción del cáncer por los oncogenes de retrovirus guardaría una relación más estrecha con la cantidad de proteínas viricas sintetizadas que con ninguna de sus propiedades específicas.

CAPITULO V

EPIDEMIOLOGIA

Los estudios epidemiológicos han aportado buenas pruebas de que en los diversos cánceres de distintas localizaciones anatómicas intervienen varios factores etiológicos distintos. La información también es obtenida después de un valioso análisis del material estadístico de fuentes como el registro de cancerología y publicaciones de la OMS. En particular en el cáncer se ha encontrado una convincente concordancia entre el tabaquismo y el cáncer bucal.

Las investigaciones estadísticas de las enfermedades neoplásicas están basadas sobre la mortalidad y la incidencia.

a. MORTALIDAD:

La mortalidad expresa las muertes que ocurren a causa de una determinada enfermedad en una población dada.

El método que más se usa para medir la mortalidad es la tasa de mortalidad, la cual depende de 3 elementos esenciales:

1. Un grupo de población expuesto al riesgo de muerte.
2. Un factor tiempo.
3. Cantidad de muertes que ocurren en la población expuesta durante un lapso dado.

En el momento actual en países desarrollados (con un servicio sanitario eficiente), la tasa más alta de muertes está dada por enfermedades cardíacas y neoplasmas malignos; aún en los países en desarrollo se relata el cáncer con una frecuencia progresiva. Aunque el aumento de las muertes por cáncer en muchos países depende sobre todo de factores demográficos.

La tasa promedio de mortalidad por cáncer, en países desarrollados es más alta en hombres que en mujeres. El mayor riesgo de muerte en el hombre es debido a diferencias en la distribución anatómica del cáncer en ambos sexos: en el hombre hay mayor frecuencia de cáncer de baja curabilidad (de pulmón y gástrico), mientras que en la mujer el cáncer más común es razonablemente curable (de seno y uterino).

Tratándose específicamente de cáncer bucal, la cantidad de muertes refleja la ocurrencia absoluta de éste cáncer, porque puede ser letal en muchos casos.

En años pasados según reportes de la OMS, se indican las tasas anuales de mortalidad por 100 000 habitantes para neoplasias malignas de la cavidad bucal y faríngea.

La tasa de mortalidad más alta ocurre en Hong Kong.

b. INCIDENCIA:

Define de diversas maneras la ocurrencia de la enfermedad en una población viva.

Teóricamente los registros de cáncer deben ser las mejores fuentes de información de la incidencia del mismo, pero difícilmente este procedimiento se lleva a cabo.

La incidencia del cáncer varía dentro de amplios límites, de acuerdo con la edad, sexo, localización del origen y varios factores ambientales.

a. Edad:

El cáncer puede desarrollarse a cualquier edad, pero en la mayoría de las enfermedades malignas el riesgo aumenta con ella. La primera infancia es una excepción: durante los primeros 5 años de vida la incidencia es más alta que en los próximos 10 (responsable de ello leucemias y tumores de SNC). Si la expectativa de vida en un país determinado es menor de 50 años, habrá relativamente pocos cánceres; mientras que si la expectativa de vida es de más de 70 años, habrá muchos.

b. Sexo:

La incidencia promedio es similar en ambos sexos en contraste con la tasa de mortalidad, que es más alta en el hombre. Sin embargo, el aumento de la incidencia con la edad no muestra las mismas características en ambos sexos. Por debajo de los 10 años de edad, la incidencia es realmente mayor en la mujer. Por encima de los 70 años la incidencia tiende a ser marcadamente mayor en el hombre.

c. Lugar de Origen:

La frecuencia de varios neoplasmas difiere en ambos sexos:

1. La tasa de cánceres del tubo digestivo superior y de las vías respiratorias superiores es mucho mayor en el hombre.

2. La tasa de cáncer de estómago, sistema reticuloendotelial y de los tejidos hematopoyéticos es ligeramente mayor en el hombre.

3. Cáncer de órganos reproductores, tiroides y otras glándulas es más común en las mujeres.

4. En todas las otras localizaciones, las tasas entre ambos sexos son similares.

d. Factores Ambientales:

Recientes investigaciones internacionales han demostrado que las diferencias en la incidencia de los cánceres dependen en grado considerable de factores ambientales relacionados con los diferentes hábitos de vida:

Edad de matrimonio, número de embarazos, amamantamiento, hábito de fumar, diferentes hábitos de comer, consumo de alcohol y situación socioeconómica.

e. Raza:

Los siguientes datos están tomados de la tercera encuesta nacional realizada en los Estados Unidos, ya que en México no contamos con éstas estadísticas.

El cáncer ocurre más frecuentemente en los hombres negros que en los blancos.

Los negros tienen una tasa mayor para el esófago, estómago, páncreas, pulmón, próstata y mieloma.

Los blancos presentan una tasa mayor para la vejiga, melanomas, linfomas y leucemias.

Las mujeres negras padecen una tasa mayor para esófago, estómago, páncreas y claramente aumentada para cuello de útero.

Las mujeres blancas tienen una tasa mayor para seno, endometrio y ovario.

CAPITULO VI

DIAGNOSTICO

El diagnóstico depende de que el enfermo consulte a su médico. Una vez que se presenta el enfermo, el médico hará diferentes procedimientos para establecer el diagnóstico. Por consiguiente, debemos estar familiarizados con los síntomas precoces producidos por los diferentes tipos de las enfermedades malignas. El médico que ve por primera vez a este enfermo tiene la grave responsabilidad de realizar el diagnóstico de una lesión cancerosa lo antes posible, de manera que el enfermo pueda tener las mejores posibilidades de recuperación.

Procedimientos a realizar:

a. HISTORIA CLINICA.

Debe realizarse una historia cuidadosa incluyendo historia familiar, historia social, historia marital y sexual; los hábitos y ocupación de un individuo ayudan con frecuencia a determinar ciertos grupos de alto

riesgo. La historia médica pasada es un dato a considerar.

Esta historia debe ser realizada por el médico y no por algún auxiliar, que no tiene los conocimientos para separar indicios de aquellos datos que no son significativos.

b. EXAMEN FISICO.

El examen físico debe realizarse metódica y meticulosamente. Errores y diagnósticos equivocados se producen cuando el examinante realiza exámenes parciales por esto dicho examen se debe realizar en forma integral.

c. PROCEDIMIENTOS ESPECIALES.

El médico debe hacer algún juicio sobre el enfermo después de la descripción cuidadosa de los síntomas y de los antecedentes seguidos de un examen.

Los procedimientos más comunes son:

1. Radiología Diagnóstica:

Debe realizarse una búsqueda metastásica, cuando se sospecha un cáncer metastásico que se origina de uno primitivo desconocido.

Algunos exámenes radiológicos especiales incluyen:

* Radiografía de Torax: está indicada en pacientes con síntomas de cáncer de pulmón o con cánceres de otras localizaciones con metastásis al pulmón.

* Tomografía: Está indicada con frecuencia para clarificar hallazgos anormales notados en la radiografía común.

Puede ayudar a distinguir entre lesiones malignas y no malignas.

* Radiografía con enema baritada: Se prescribe en pacientes donde se sospecha pólipos o cáncer. Particularmente es esencial en el estudio de todo el tubo digestivo (método del doble contraste). Pequeñas lesiones en el tracto superior pueden quedar cubiertas por Bario, de manera que la sigmoidoscopia es siempre necesaria.

* Estudio radiológico gastrointestinal: Está indicada en pacientes que presentan síntomas de ingestión, dolor luego de las comidas, melena, anemia sin explicación o pérdida de peso y cambios en los hábitos de la evacuación. Este estudio debe estar acompañado de una enema baritada y un examen fluoroscópico.

* Arteriografía: Los adelantos en la tecnología y en la habilidad del especialista hacen suponer que en la actualidad obtienen información diagnóstica de casi todos los órganos, inyectando sustancias de contraste en los vasos a través de catéteres intraarteriales.

* Tomografía axial computalizada: Este es un procedimiento de rayos X nuevo para producir una imagen que, aunque originalmente desarrollada y utilizada para evaluar masas intracraneales, difíciles de examinar por la radiología convencional y la tecnología por ultrasonido, se ha extendido para estudios en todo el organismo.

* Técnica de centellograma radisotópico: Muchos isótopos radioactivos que ahora se utilizan, han demostrado su utilidad en el diagnóstico de cáncer.

Existen otros procedimientos de radiología diagnóstica: Linfangiografía y venacavagrafia, mamografía, xerografía y termografía.

2. Exámen Ultrasonico:

Las técnicas por ultrasonido se encuentran en constante desarrollo y son de valor en la diferenciación de tumores quísticos de los sólidos.

3. Endoscopia:

El desarrollo de los endoscopios fibroópticos ha llevado a la producción de endoscopios flexibles que pueden ser insertados a la profundidad del organismo, con una incomodidad mucho menor que los rígidos.

4. Citología:

El exámen citológico es muy util en el diagnóstico "in situ" y de precanceres precoces del cuello uterino. Cuando se sospecha de un cáncer en el endometrio, tracto respiratorio, cavidad oral, vejiga o cavidades serosas, la citología constituye un procedimiento diagnóstico de gran utilidad.

5. Biopsia:

Es de gran importancia debido a que existen demasiadas lesiones benignas que pueden semejarse al cáncer y permitir una conducta diferente. Además de una biopsia abierta con el bisturi en lesiones accesibles, otros procedimientos biópsicos permiten incluir:

* Biopsia con aguja fina. Puede realizarse a nivel de hígado, pulmón, glándula mamaria y tiroides, entre otros; Para hacer un diagnóstico o probar su incurabilidad.

* Biopsia de los ganglios escalenos. Frecuentemente se realiza para hacer un diagnóstico en el cáncer de pulmón y demostrar su inoperabilidad. Puede ser usada en tumores gastrointestinales y otros cánceres internos. La biopsia del escaleno es frecuentemente positiva en los linfomas.

* Biopsia de médula ósea (esternal o iliaca). Se usa para pacientes con cáncer diseminado con un primitivo conocido o desconocido.

6. Otros Test Diagnosticos:

* Antígeno carciniembrionario (ACE). Es uno de los del grupo de antígenos neofetales más conocidos y se encuentra presente en ciertos tumores y tejidos fetales pero ausente en el tejido adulto normal. Es utilizado frecuentemente para la detección de cáncer colorectal.

* Ensayos con AFP y GCH. Son marcadores biológicos corrientemente estudiados y utilizados en la detección, diagnóstico y seguimiento de cáncer. La AFP es otro antígeno neofetal y está asociado con hepatomas y ciertos tumores testiculares. GCH se utiliza como monitor del coriocarcinoma y de los testiculares embrionarios.

CAPITULO VII

PRONOSTICO

Para establecer el pronóstico de un paciente con determinado tipo de cáncer, deben ser evaluados los siguientes factores

a. Edad:

Los cánceres de lento crecimiento pueden ser vistos antes de la pubertad y los tumores de elevado crecimiento en las personas mayores. Siendo el pronóstico más favorable en pacientes jóvenes que en pacientes de edad avanzada.

b. Sexo:

La tasa de curación a los 5 años es generalmente en la mujer.

c. Embarazo:

La mayoría de los cánceres crecen poco entre el tercero y noveno mes del embarazo, pero puede haber

una aceleración del crecimiento al principio del embarazo y aún después del embarazo.

d. Dependencia Hormonal:

La terapia hormonal aditiva o supresiva puede modificar la evolución, favorable o desfavorable, de ciertos cánceres como el de mama, próstata o endometrio.

e. Grado Histológico:

Esto es de alguna importancia siempre que sea homogéneo a través del tumor y de las metástasis linfáticas. Una tendencia hacia la diferenciación disminuye la tasa de vida en más de la mitad.

f. Existencia de ganglios linfáticos en el tratamiento primario:

Este es un factor sumamente adverso desde el punto de vista de la supervivencia a 5 años. Es menos importante cuando se considera la supervivencia a 10 años.

g. Existencia de metástasis a distancia:

Esto, por lo general, lleva a un mal pronóstico, a no ser que las metástasis sean más diferenciadas que el primario, o en caso de tumores sumamente radioquimiosensibles.

h. Intervalo entre el tratamiento de la lesión y la recidiva local o la metástasis:

Un largo intervalo lleva a una mejor posibilidad de largas remisiones. Es de alguna importancia para los cánceres que son hormono sensibles, si no excede de 10 a 15 años. Después de 15 años el estado hormonal generalmente ha cambiado y las

recidivas o metástasis pueden desarrollarse con mucha rapidez.

CAPITULO VIII

TRATAMIENTO

La información obtenida por el examen clínico, en ocasiones debe ser complementada con la exploración quirúrgica y en algunas ocasiones también con el examen histológico inmediato de los tejidos obtenidos por resecciones limitadas.

Asumiendo que la extensión de la enfermedad ya se ha determinado, se deben considerar las diferentes formas de tratamiento. En la actualidad contamos con cuatro.

1. Cirugía:

ha sido por muchos años la principal forma de tratamiento curativo y desempeña un importante papel en la paliación.

2. Radioterapia:

Se utiliza como tratamiento curativo primario en unas formas de cáncer y también es importante en la paliación.

3. Quimioterapia:

Cuando se aplica por sí sola, es curativa en muy pocos cánceres, pero cada día representa un papel más importante en los tratamientos multimodales con ánimo de curación. Su papel en la paliación es significativo en algunos casos.

4. Inmunoterapia:

Se encuentra aún en fase experimental y se usa en algunas pocas circunstancias como parte de tratamientos combinados con ánimo de curación o paliación.

1. CIRUGIA.

Es el tratamiento de cáncer más antiguo de todos, pero solo hasta finales del siglo XIX se estandarizó y se hizo practicable rutinariamente. Halsted fué el primero en proponer una operación con pautas definidas para la resección del bloque del cáncer con las estructuras regionales y las cadenas linfáticas.

Existen 5 tipos de cirugía:

a. Cirugía Curativa:

La cirugía es un tratamiento local y es capaz de curar solamente aquella enfermedad que esté localizada en el tejido de origen y en sus ganglios linfáticos regionales.

La cirugía debe comprender (con un margen) el tumor, sus extensiones locales y sus ganglios linfáticos de drenaje.

La cirugía inicial inadecuada que lleva a las recidivas locales reduce significativamente la posibilidad de curación a largo tiempo.

No se debe subvalorar la cirugía. Cuando no hay metástasis una cirugía adecuada es curativa.

La definición de que consta una cirugía "adecuada" hasido sometida a revisión en los últimos años; existe tendencia hacia una acepción conservadora. Sin embargo, sería un grave error minimizar la cirugía hasta extremos que dejara enfermedad local sin reseca, que, otra forma, sería fácilmente extirpable sin aumento de la mortalidad.

b. Cirugía Preventiva:

Es una cirugía usada como tratamiento preferencial para lesiones premalignas y lesiones "in situ" de todas las superficies epiteliales tales como piel, boca, cervix, etc.

El potencial maligno de algunos tumores puede ser muy bajo y cuestionable, pero la remoción de ellos está indicada generalmente porque solamente por medio de su estudio histológico es posible estar seguro de su naturaleza.

c. Cirugía Diagnóstica:

Algunos procedimientos de clasificación quirúrgica se practican para estudiar la extensión de la enfermedad y son:

- * Laparoscopia. Se practica con anestesia local insertando un endoscopio a través de una pequeña incisión infraumbilical e insuflando aire para facilitar el paso del endoscopio a diferentes partes del abdomen.

- * Minilaparotomia. Se diferencia de la laparoscopia en que la incisión que se realiza es de menor tamaño.

- * Biopsia Incisional. Las indicaciones, limitaciones

y técnicas precisas de estas biopsias varían dependiendo del tejido que se va a biopsiar:

Es requisito importante que se obtenga material adecuado para el diagnóstico (unión del tejido enfermo con tejido sano) para así obtener un tejido del tamaño suficiente para que el patólogo pueda trabajar con él y los cambios de la células anormales y normales.

* Biopsia con aguja. Se usa para el diagnóstico en ciertas circunstancias. Se puede realizar con agujas pequeñas (número 18 o 29) y con agujas más grandes, dependiendo el caso.

d. Cirugía Paliativa:

Esta cirugía, en muy pocas ocasiones puede curar, prevenir síntomas o prolongar la vida, pero aún así se realiza, como es el caso de la extirpación de lesiones que causan obstrucción o sangrado, la amputación de extremidades con tumores dolorosos y sangrantes, ablación endocrina y laminectomías descompresivas.

e. Cirugía Citoreductora:

Su objetivo es reducir el tamaño del tumor con la esperanza de que la quimioterapia y/o radioterapia sean capaces de controlar o curar las pequeñas cantidades de tumor residual, esta idea es generalmente aplicable a algunos tumores de la niñez y no es usada por lo común en tumores del adulto.

f. Otros Procedimientos Quirúrgicos:

* Criocirugía: Es útil para eliminar tumores necróticos,

infectados y sangrantes en lugares accesibles. Es particularmente útil para enfermedad local inoperable cuando la radioterapia tiene poco que ofrecer. Recientemente se han informado series con buenos resultados en el tratamiento de cánceres "in situ" de cervix y vulva, algunos tumores óseos y de lesiones premalignas en labio, cavidad oral y laringe, con criocirugía.

* electrocauterización. Se puede utilizar en las mismas situaciones que la criocirugía, es particularmente útil en cánceres inoperables de recto que no toleran extirpación quirúrgica.

2. RADIOTERAPIA.

Se define como el uso terapéutico de las radiaciones ionizantes. Se origina a finales del siglo XIX consecuentemente con los descubrimientos de Roentgen y Becquerel. A principios del siglo XX se trataron con éxito algunos tumores malignos, de la radioterapia moderna se puede decir que su uso es exclusivo para el tratamiento de enfermedades malignas.

Existen dos tipos de radiaciones ionizantes usadas comúnmente en medicina clínica, son:

a. Radiaciones Electromagnéticas:

Son rayos X y rayos Gamma.

b. Elecciones:

Es un tipo de radiación corpuscular cargada negativamente.

Las técnicas de radioterapia son:

a. Radiación Externa:

Consiste en irradiar un tumor con su extensión posible (volumen blanco) por medio de uno o varios haces de luz producidos por un generador de rayos X, rayos Gamma o electrones.

b. Radiación Intracavitaria e Intersticial:

Consiste en la inserción de material radiactivo en forma de agujas, tubos, alambres, semillas o coloides directamente dentro de o en contacto con el volumen tumoral.

c. Radioterapia "Metabólica":

En ciertas circunstancias hay sustancias químicas que pueden ser captadas en forma selectiva por las células malignas en mayores concentraciones que por las células normales. Si estas sustancias se marcan con átomos radioactivos y se introducen de manera apropiada en el organismo, se puede conseguir una radiación selectiva del tejido canceroso.

Reacciones a las Radiaciones:

Durante el tratamiento radical de los tumores deben esperarse algunas reacciones. Una de las metas, al planear los tratamientos, es la de mantener el grado de estas reacciones dentro de límites aceptables; los dos tipos de reacciones son:

a. Reacciones Tempranas:

Algunos días después del inicio de la radioterapia, la piel y las mucosas pueden empezar a

mostrar eritema. Según la dosis, el fraccionamiento puede progresar a descamación seca o inclusive a descamación húmeda en el caso de la piel o a una mucositis fibrinosa confluyente en el caso de las mucosas. Con fotones de alta energía las reacciones cutáneas son limitantes muy raramente, aunque la de las mucosas, dependiendo del sitio, pueden complicar el tratamiento, ya sea por dolor o por inhibición de las secreciones normales de la boca, faringe, vejiga y recto, con su correspondiente impedimento de la función.

El cuadro hematológico puede mostrar leucopenias durante tratamientos con cmpos muy grandes, desde que la leucopenia no sea muy marcada, no interfiere con el curso del tratamiento.

La "enfermedad" por radiación puede ocurrir principalmente cuando se irradian áreas extensas de la porción superior del abdomen. Pueden presentarse náuseas y vómitos paulatinamente en unas pocas horas, esta enfermedad tiene en gran parte su origen en la psicología del paciente.

b. Reacciones Tardías:

En la mayoría de los órganos, los efectos tardíos de las irradiaciones se producen por una reacción obliterativa de la red vascular fina que lleva a la esclerosis. La apariencia típica de la piel fuertemente irradiada se caracteriza por atrofia, que lleva a adelgazamiento, con trastornos de pigmentación y telangectasias. Estos cambios cutáneos se ven actualmente con menos frecuencia, por el uso de radiación electromagnética de alta energía. Cuando por alguna circunstancia el tratamiento demanda una intervención quirúrgica dentro del área de irradiación, el riesgo

aumenta como resultado de las dificultades técnicas, disminución de la capacidad de cicatrización y mayor susceptibilidad a infecciones.

3. QUIMIOTERPIA

El tratamiento de cáncer con drogas se estableció en la década de 1940 al comprobarse la acción antitumoral de la mostaza nitrogenada. Actualmente la quimioterapia es una de las modalidades principales del tratamiento de cáncer.

a. Clasificación de las drogas anticancerosas:

Los agentes quimioterapéuticos pueden clasificarse de acuerdo con su estructura química y con su mecanismo de acción.

Teniendo en cuenta el lugar de acción, se puede dividir en drogas que actúan sobre el DNA y el RNA, drogas que interfieren con la biosíntesis del DNA, RNA y proteínas, drogas que interfieren con el uso mitótico y drogas con un mecanismo de acción complejo o no determinado.

b. Factores que influyen en el potencial terapéutico:

* Toxicidad. Las drogas citotóxicas que disponemos en la actualidad no distinguen entre células normales y tumorales aunque las células que se encuentran proliferando más activamente con las más expuestas a los efectos de las drogas anticancerosas. La depresión de la médula ósea es el factor limitante para la mayoría de estas drogas.

* **Cinética celular.** El crecimiento tumoral depende de la proporción de células proliferativas dentro del tumor. Hay tres tipos celulares en cualquier tumor: Las células del comportamiento celular proliferativo clonogénico, las cuales son muy sensibles a agentes tumorales; las células del comportamiento clonogénico no proliferativo que son parcialmente sensibles a las drogas y por último las no clonogénicas, las cuales son células en proceso de diferenciación o desintegración y por lo tanto tienen poca importancia terapéutica.

* **Farmacocinética.** La distribución farmacológica de las drogas en el organismo es otro factor que influye en la respuesta a la quimioterapia. Aún cuando el tumor sea sensible es necesario que la droga llegue al sitio del tumor que se difunda y permanezca allí en concentraciones suficientes y por un período de tiempo suficiente para que ejerza su acción.

La eficacia de un agente antitumoral se relaciona generalmente con su concentración por tiempo que es influida en gran parte por la dosis y la vía de administración, debiendo matar el mayor número de células tumorales con muerte mínima de células normales.

* **Quimioterapia combinada.** La teoría de la quimioterapia combinada se basa principalmente en la hipótesis de que las drogas tienen diferentes toxicidades sobre los tejidos del huésped y diferentes mecanismos de acción:

- Aumentan el efecto tumoricida sin aumentar la toxicidad del huésped.

- Permiten una recuperación más rápida del huésped y una mejor selectividad.

- Permite la agresión simultánea a varios segmentos de la población celular neoplásica permitiendo así un retardo en la aparición de las líneas celulares resistentes.

Los tumores que se han tratado con éxito con quimioterapia combinada han sido en general tumores que son sensibles a drogas utilizadas aisladamente, y su administración ha sido en forma intermitente.

c. Quimioterapia adyuvante:

Esta quimioterapia es usada para prevenir recaídas provenientes de focos microscópicos indelectables de cáncer en varios sitios del organismo.

Existen tres guías de administración de quimioterapia adyuvante:

- * El tratamiento sistémico está indicado en el subgrupo de pacientes que tienen probabilidad de poseer focos de enfermedad después del tratamiento localizado.

- * La quimioterapia debe iniciarse tan pronto como sea posible después de la cirugía y/o radioterapia.

- * La quimioterapia adyuvante debe ser administrada durante un tiempo largo.

d. Tratamiento hormonal:

La evolución de algunos tipos de cáncer puede ser influida mediante cambios en el estado hormonal del huésped. El tratamiento hormonal no solamente puede suspender el crecimiento tumoral, sino que puede inducir la regresión del tumor primario o de sus metástasis. Estas regresiones pueden durar hasta

varios años. Cuando es eficaz la hormonomanipulación presenta muy a menudo la mejor conducta con regresiones frecuentemente prolongadas y con efectos colaterales mínimos o moderados.

4. INMUNOTERAPIA

La investigación química en la última década documenta concluyentemente que los factores inmunológicos desempeña papeles variados tanto en el desarrollo como en la terapia de cáncer en humanos. Se ha notado un aumento marcado del riesgo en la incidencia del cáncer consecutivamente a la supresión de la inmunidad y en los estados de inmunodeficiencia.

Las aplicaciones en humanos que hasta ahora han demostrado alguna promesa, sugieren que la inmunoterapia puede desempeñar algún papel destruyendo cantidades de células presentes en forma subclínicas, generalmente después que se hayan completado otros tratamientos.

Existen dos tipos de inmunización:

* Activa. Si las células tumorales son suficientemente diferentes de las células normales, serían percibidas como "extrañas" por el organismo, y éste, a su vez, produciría anticuerpos para destruirlas.

Se han inyectado las propias células tumorales (irradiadas) al mismo paciente y células del mismo tipo, pero de otros pacientes. Muchos pacientes tienen una disminución marcada de sus defensas inmunológicas, y el tratamiento con quimioterapia, usualmente, disminuye las defensas inmunológicas aún más.

* Adoptiva y pasiva. Las investigaciones clínicas incluyen:

- Suero antilinfocitos con pacientes con leucemia.
- Infusión de células linfoides que han recibido previamente injertos del tumor del receptor.
- Uso del factor de transferencia.

CONCLUSIONES

Un tumor es un trastorno del crecimiento y de la diferenciación celular caracterizado por un aumento excesivo de células nuevas que proliferan sin control y que no poseen ninguna función útil, causada por una anomalía intrínseca hereditaria de las células afectadas.

El cáncer puede estar originado por la acumulación de mutaciones somáticas o así mismo por la inserción de material genético nuevo como secuela de infección viral tumoral.

Clinicamente tiene una forma irregular con bordes mal definidos y en la mayoría hay presencia de hemorragia y necrosis; se puede observar ya sea como una masa exofítica, como una fisura, como una úlcera o como

una estructura quística.

Microscópicamente el tumor presenta dos componentes celulares: las células tumorales propiamente dichas y un estroma vascular.

El cáncer no tiene una causa específica. a su formación contribuyen múltiples factores siendo los de mayor importancia: Radiaciones, sustancias químicas, hábitos personales, factores químicos iatrogenicos, factores ocupacionales y genéticos.

La tasa de mortalidad es más frecuente en hombres que en mujeres.

La mayor incidencia de cáncer en personas menores de 10 años es en hombres, entre 20 y 60 años en mujeres y mayores de 60 años en hombres.

La incidencia de cáncer es directamente proporcional a la edad y es más frecuente en la raza negra que en la raza blanca.

Los métodos de diagnóstico más usados son los radiológicos, ultrasonicos, endoscópicos, citológicos y biópsicos.

Referente a la posibilidad de curación a los 5 años el pronóstico es favorable para la mujer tomando en cuenta a que edad se presenta el cáncer.

La desdiferenciación del tumor disminuye la tasa de sobrevivencia en más de la mitad.

Un tumor localizado tiene un pronóstico mejor que el que presenta metástasis a ganglios linfáticos o a otros órganos.

El buen pronóstico del cáncer depende en un 90% del diagnóstico oportuno.

En la actualidad las formas de tratamiento usadas son cirugía, radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia.

El tipo histológico es de gran importancia para determinar el tratamiento.

De acuerdo al estado clínico del tumor, se selecciona un tipo específico de tratamiento o en su defecto la combinación de dos o más de estos, estando sujetos a la reacción fisiológica del paciente.

GLOSARIO

Acantolisis: Pérdida de la cohesión entre las células epidérmicas o queratinocitos de los anexos, por degeneración del cemento intercelular o formación defectuosa de los puentes intercelulares.

Aneuploide: Que tiene un múltiplo impar del número básico de cromosomas.

Antiblasticos: Antagonista del crecimiento de microorganismos en un tejido u organismo.

Artrosis: Proceso degenerativo de una articulación.

Citostático: Que impide la multiplicación y desarrollo de las células.

Estroma: Armazón de soporte de un órgano, que incluye el tejido conjuntivo, los vasos y los nervios, en contraste con el parénquima, tejido epitelial o de otro tipo, que realiza la función especial del órgano.

Euploide: Que tiene un múltiplo exacto del número haploide básico de cromosomas.

Genoma: Grupo completo de factores hereditarios, tal como se encuentra en el grupo haploide de cromosomas.

Haploide: Que tiene la mitad del número de cromosomas de la especie, como las células germinales maduras, difiere del diploide, que posee el número completo de cromosomas en las células somáticas normales.

Heterocarión: Células con dos núcleos o más, de constitución genética desigual.

Inóculo: Sustancia que contiene bacterias, esporas, virus u otros materiales para inoculación.

Metacrónico: Contrario a sincrónico.

Parénquima: Componentes de un órgano o tejido que le confiere su función característica, en contraste con el estroma, la trama de sostén y nutritiva. Con frecuencia es epitelial aunque no necesariamente.

Polísomo: Término general que comprende todos los grados de duplicidad, triplicidad etc.

Sincrónicos: Que ocurre al mismo tiempo, concomitante.

BIBLIOGRAFIA

ADAMI, HO. "Alcohol & Cancer-A conection proved only for forms of cancer", Env J Cancer Clin Oncol 1988 Sep; 85(37): 2761-4.

BAUM, HM. "De cancer program products line. Cam primary diagnosis be used as an estimate", Prog Clin Biol Res 1988; 278:203-10.

DEPARTMENT OF HEALT, Progress against cancer. Primera Impresión USA, Evolucionation & Welfare, 1970, 98 pags.

DEVITA, Vincent T. Cancer principles & practices of oncology. Primera Impresión. USA, J. B. Cippincolt Company, 1982, 1926 pags.

DOLL, R. "Epidemiology and deprevention on cancer: some resent developments. J Cancer Res Clin Oncol 1988. 114(5)

447-58 (27 ref).

EPTAIN, MA. "Viral infection and cancer in the tropics". Trop Geogr Med 1988 Jul; 40(3): S52-60 (64 ref).

GAYLOR, DW. "Aplicability of cancer risk assessment techniques to other toxic effect". Toxicol Ind Health 1988 Dec; 4(4): 453-9.

HEGSTED, DM. "Methodologic considerations in investigating the diet-cancer link". Am J Clin Nutr 1988 Dec; 97(4): 2070-6.

HOLLAND, James F. Cancer Medicin. Segunda Edición, Philadelphia, USA, Emil Frei III Lea & Febiger, 1982, 2465 pags.

KINLEN, LJ. "Delongitudinal study and the social distribution of cancer". BMJ 1988 Oct 29; 297(6656:1070)

KRITCHEVSKY, D. "Diet and cancer". Am J Clin Nutr 1988; 48(6) 1522-4.

LEVINE, Arthur. Cancer in the young. Primera Impresión, USA, MASSON Publishing, 1982, 767 pags.

LIBROS DE INVESTIGACION Y CIENCIA. El Cancer. Segunda Edición, España. Prensa Científica, 1986, 191 pags.

AMERICA CANCER SOCIETY. Manual of tumor nomenclatur and coding, Primera Impresión, USA, 1968, 74 pags.

ESTA TESIS NO DEBE
79 SALIR DE LA BIBLIOTECA

- MATHÉ, G. "Cancer cures in children, adolescents and young adults versus general cancer cure failure after 50 year of age". Biomed Pharmacother 1988; 8(4): 78-80.
- NANBIAR, R. "Surgical Oncology". Ann Acad Dem Sinapur 1988 Jan; 17(1): 1-15.
- PARKER, RG. "An appraisal of particle radiation therapy research". In J Radiat Oncol Biol Phys 1988 Dec; 15(6): 1435-9.
- PICARDSON, JL. "The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy". Clin Oncol 1988 Nov; 6(11): 1746-52.
- PINDBORG, Jens J. Cáncer y Precáncer Bucal. Primera Impresión, Argentina, Editorial Médica PANAMERICANA, 1980, 192 pags.
- RUY, Pérez Tamayo. Patología Molecular, Subcelular, Celular. Primera Impresión, México, La Prensa Médica Mexicana, 1975. 696 pags.
- SHAFER, William G. Tratado de Patología Bucal. Segunda Edición, México, Nueva Editorial Interamericana S. A. de C. V. 1986, 940 pags.
- STREFFER, C. "Predictiva test for improving the progresis an therapy of human tumors". Radiobiol Radiother 1988; 29(4) 377-86 (18 ref).
- SUTOW, Wataro W. Clinical Pediatric Oncology. Tercera

Edición, Toronto USA, The C.U. Mosby Company, 1984, 889 pags.

TAKAHASHI, Masayoshi. Color Atlas of Cancer Cytology. Primera Impresión, Tokio, Gaku Shoin L.T.D., 1971. Jnp 1971, 349 pags.

UICC, Unión Internacional Contra el Cáncer. Oncología Clínica (Manual para médicos y estudiantes). Primera Edición, España, 1982, 292 pags.

UPTON, AC. "Carcinogenic risk assessment impropv perspective". Toxicol in healt 1988 Dec; 4(4): 443-52.

ERRORES DE TEXTO

- *a veces: a veces. Pág. 5 Lin. 11
- *de las variaciones: de las variaciones. Pág. 33 Lin. 2
- *disminuir el: disminuir el. Pág. 33 Lin. 22
- *de alimentos: de alimentos. Pág. 33 lin. 23
- *usados en: usados en. Pág. 34 Lin. 14
- *la mortalidad: la mortalidad. Pág. 35 Lin. 13
- *hoja del: hoja del. Pág. 35. Lin. 25
- *Frecuenciade: frecuencia de. Pág. 36. Lin. 16
- *han tenido: han tenido. Pág. 37. Lin 15
- *realizarse: realizarse. Pág. 54 Lin. 19
- *ha sido: ha sido. Pág. 63 Lin. 4
- *traves: traves. Pág. 63 Lin. 24
- *campos: campos. Pág. 67 Lin. 12