

318322
5



UNIVERSIDAD LATINOAMERICANA

ESCUELA DE ODONTOLOGÍA
INCORPORADA A LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

GENERALIDADES DEL CÁNCER BUCAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

MARIANA DURÁN ORTIZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. JULIA URDIALES RAMOS
REVISOR DE TESIS: DR. FRANCISCO MAGAÑA MOHENO

MÉXICO, D.F.

2003

1
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

DEDICATORIAS.

A Dios, por permitirme vivir un día más y por que en todo momento está conmigo.

A mis padres:

Enrique y Ofelia por el inmenso esfuerzo que esto ha representado, por todas sus horas de dedicación, apoyo continuo y por el claro ejemplo de superación, gracias, los amo con todo mi corazón.

A mis hermanas:

Mónica y Gabriela por compartir logros, momentos increíbles de nuestras vidas, por mostrarme parámetros altos profesionales y por todo su cariño. Las adoro.

Al abuelo Tomás:

Por su fortaleza e inteligencia, gracias, allí donde estés.

A la abuela Carmen:

Por su alegría y comprensión.

A la Dra. Julia Urdiales:

Por su gran apoyo y por que siempre ha creído en mí.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Mariana

FECHA: 15-Agosto-2003

FIRMA: [Firma manuscrita]

2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	INTRODUCCION	1
I.	GENERALIDADES DEL CANCER Y NEOPLASIAS	2
II.	PRINCIPIOS BIOLOGICOS DEL CANCER	4
III.	CANCER BUCAL	13
IV.	TRATAMIENTO DEL CANCER	25
	IV.1. RADIOTERAPIA	36
	QUIMIOTERAPIA	39
	IV.2. BIBLIOGRAFIA	48

3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

GENERALIDADES DEL CANCER

El CANCER es una enfermedad que se ha ido incrementando en los últimos años convirtiéndose en un problema de salud pública.

En el pasado se ubicaba como un problema de la tercera edad sin embargo actualmente, hace su aparición alrededor de la tercera y cuarta década de vida, es por ello que se hace importante el ahondar conocimiento dentro de los diferentes procesos por agentes asociados al CANCER.

Es importante señalar que con el advenimiento y los estudios de embriología celular y molecular poseen ahora herramientas para identificar la historia natural, así como la clínica y la terapia del CANCER.

Es por ello que en este trabajo de investigación abordamos EL TEMA DE GENERALIDADES DEL CANCER haciendo una revisión detallada de aspectos biológicos clínicos y terapéuticos sobre el CANCER.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TEMA I

GENERALIDADES DEL CANCER

NEOPLASIAS

NEOPLASIA: Nuevo crecimiento. Masa anormal de tejido con un crecimiento que sobrepasa al de los tejidos normales y no se halla coordinado con él, y que persiste con el mismo carácter excesivo una vez concluido el estímulo que provocó el cambio. Esa masa anormal carece de objeto, ataca al huésped y es prácticamente autónoma, y ese crecimiento del tejido neoplásico compete con los tejidos y células normales por el suministro de energía y el sustrato nutritivo.

TUMOR: Tumefacción debida a un agente neoplásico.

CANCER: Significa cangrejo. Se le denominó así porque el tumor se adhiere a todo lo que agarra, con la misma obstinación que un cangrejo.

Todas las neoplasias dependen del huésped en última instancia, para obtener su nutrición y aporte vascular, precisán algunas de ellas de un soporte endocrino.

NOMENCLATURA

Todos los tumores benignos o malignos, tienen dos componentes básicos:

Las células neoplásicas proliferantes que constituyen su parénquima, que es el borde agresivo de las neoplasias y por lo tanto determinan la naturaleza de éstas. En cierta cantidad las células parenquimatosas estimulan la formación de un abundante estroma colagenizado ó desmoplasia.

Estroma de sostén que condiciona el crecimiento, constituido por tejido conectivo que le da soporte y vasos sanguíneos que nutren a la lesión.

La nomenclatura oncológicas se basa en el componente parenquimatoso. El sufijo "oma" se aplica a las neoplasias benignas. Las neoplasias epiteliales benignas se clasifican de varias formas, algunas según la célula de origen, otras por su arquitectura microscópica por sus patrones de crecimiento macroscópicos de la siguiente manera:

ADENOMA (S): Neoplasia epitelial benigna que forma patrones glandulares, así como los tumores derivados de las glándulas aunque no reproduzcan ese patrón.

PAPILOMA (S): Neoplasia epitelial benigna que crece reproduciendo micro o macroscópicamente, estructuras en forma de dedo de guante o verrucosas que protuyen de la superficie epitelial.

Cistadenomas: Cuando forman grandes masas quísticas en el ovario.

Cistadenomas Papilares: Producción de papilas que penetran en los espacios quísticos.

Pólipo: Neoplasia benigna o maligna, produce proyección visible a simple vista sobre una superficie mucosa y crece, hacia la luz de un tubo como el del estómago o del colon.

SARCOMAS: Cánceres que nacen en los tejido mesenquimatosos, poseen muy poco estroma conectivo, son de consistencia blanda (fibrosarcoma, liposarcoma, leiomiomasarcoma y rhabdomyosarcoma).

CARCINOMA: Neoplasias malignas de origen epitelial, derivadas de cualquiera de las tres capas germinales del embrión. Como ejemplo:

Adenocarcinoma: Patrón de crecimiento glandular.

Carcinoma Escamoso o Epidermoide: Producción de células escamosas identificables, procedentes de cualquiera de los epitelios escamosos estratificados del organismo.

TUMORES MIXTOS: Son neoplasias cuyas células parenquimatosas son muy parecidas entre sí, como si derivaran de una única progenitora, la diferenciación divergente de una sola línea celular parenquimatosa da ese patrón de morfología mixta.

TERATOMA: Formando por distintos tipos celulares parenquimatosos que representan más de una de estas capas, y con gran frecuencia las tres. Nacen de células totipotenciales y se encuentran sobre todo en las gónadas aunque a veces pueden aparecer en restos de células primitivas que han quedado secuestradas en otros lugares.

CARACTERÍSTICAS DE NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS

Cualquier tumor desafía los intentos de especificación ya que en sentido estricto todos los tumores son benignos o malignos.

Algunas características anatómicas e histológicas indican inocuidad mientras que otras apuntan hacia un potencial de malignidad de tipo canceroso, todo diagnóstico morfológico es subjetivo y constituye una predicción sobre la futura evolución de la neoplasia. Esta predicción se ve complicada por la notable discrepancia entre el aspecto morfológico del tumor y su conducta biológica.

Existen criterios que permiten distinguir entre tumores benignos y malignos y el comportamiento de éstos se atiene a características como : 1) diferenciación y anaplasia, 2) velocidad del crecimiento, 3) invasión local y 4) metástasis.

CAPITULO II PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DEL CANCER

1.- DIFERENCIACION Y ANAPLASIA:

Diferenciación: Indica el grado hasta que las células parenquimatosas remedan las células normales comparables, tanto morfológica como funcionalmente. Todos los tumores benignos están bien diferenciados.

Anaplasia: Células totalmente indiferenciadas. Transformación maligna e implica la vuelta desde un alto nivel de diferenciación a otro nivel más bajo. La ausencia de diferenciación o anaplasia, se caracteriza por ciertos cambios morfológicos y funcionales. Tanto las células como sus núcleos muestran, de forma característica, pleomorfismo (tamaño y forma), núcleo hiper cromático (abundante DNA), abundantes mitosis (husos tri, cuadri o multipolares), convergencia bioquímica ó elaboración de sustancias de sostén y nutrición (bilis, queratina, proteínas fetales ó Ag, hormona adrenocorticotropa, hormona parecida a la paratiroidea insulina o glucagon entre otras). Cuanto más rápidamente crece un tumor y más anaplásico es, menor la probabilidad tiene de desarrollar una actividad funcional especializada.

las células de los cánceres están mejor o peor diferenciadas, pero siempre existe cierto grado de pérdida de diferenciación.

2.-VELOCIDAD DE CRECIMIENTO:

La mayoría de los tumores benignos crece de forma lenta a lo largo de los años, mientras que de los malignos crecen rápidamente, a veces con ritmo errático y terminan por diseminarse y matar al paciente. Los tumores benignos tienen una velocidad de crecimiento superior a la de los malignos. La velocidad de crecimiento de las neoplasias benignas puede no permanecer constante, ya que existen factores, como la dependencia hormonal, la idoneidad de la irrigación sanguínea y otras influencias desconocidas, que pueden afectar el crecimiento.

Por lo tanto, la velocidad de crecimiento de los tumores es proporcional a su nivel de diferenciación por lo que los tumores más malignos crecen de forma rápida que los benignos.

3.-INVASION LOCAL:

Casi todos los tumores benignos crecen formando masas cohesivas y expansivas que permanecen localizadas en su lugar de origen y que no tienen capacidad de infiltrar, invadir o metastatiza a lugares lejanos. Desarrollan un ribete de tejido conectivo que se le denomina cápsula fibrosa y los separa del tejido donde se asientan, esta cápsula deriva del estroma del tejido originario y se va formando a medida que se atrofian las células parenquimatosas. Esta encapsulación tiende a mantener limitadas a las neoplasias benignas, dando lugar a masas aisladas fácilmente palpables y movibles que pueden ser enucleadas en una intervención quirúrgica.

Los cánceres crecen por infiltración, invasión y destrucción progresiva del tejido que los rodea.

Junto al desarrollo de metástasis, la infiltración es la característica más fiable para diferenciar los tumores malignos de los benignos. Algunos cánceres parecen derivar de un estadio preinfiltrante al que se le denomina carcinoma in situ. Los cánceres in situ poseen características de malignidad pero no sobrepasan la membrana basal, es un paso previo para pasar al carcinoma franco, con el tiempo alcanzan a cruzar la membrana basal e infiltrar el estroma subepitelial.

El tejido más resistente a la infiltración es el cartilago puede deberse a varios factores: 1) las características fisicoquímicas de la matriz, 2) la estabilidad biológica y el lento recambio del cartilago y 3) la elaboración de sustancias inhibitoras como el factor antiangiogénesis o los inhibidores de las enzimas que intervienen en el crecimiento e infiltración de las células cancerosas. Las arterias (elastina y producción de inhibidores de las proteasas) son más resistentes que los vasos linfáticos.

4.-METASTASIS: Las metástasis son implantes tumorales que no guardan continuidad con el tumor primario. Las metástasis definen claramente a un tumor como maligno, ya que las neoplasias benignas no metastatizan. La capacidad de infiltración de los cánceres les permite penetrar en los vasos sanguíneos y linfáticos y en las cavidades orgánicas proporcionándoles la oportunidad de diseminarse.

Cuanto más agresivo es un tumor, cuanto más rápido es su crecimiento y mayor su tamaño, mayores son las probabilidades de que metastatice o ya haya metastatizado.

VIAS DE DISEMINACION: Los cánceres pueden diseminarse a través de tres vías:
1) siembra directa de cavidades o superficies orgánicas, 2) diseminación linfática y
3) diseminación hematogena.

SIEMBRA DE CAVIDADES Y SUPERFICIES ORGANICAS Una neoplasia maligna puede penetrar en un campo abierto natural (peritoneal, pleural, pericárdica, subaracnoidea o articular).

DISEMINACION LINFATICA: El transporte de los vasos linfáticos es la vía más frecuente de diseminación inicial de los carcinomas. Existen numerosas relaciones entre los sistemas vascular y linfático. El patrón de diseminación linfática sigue la vía natural de drenaje. Los ganglios linfáticos regionales actúan como eficaces barreras que dificultan la mayor diseminación del tumor. Las células una vez detenidas en el ganglio, pueden ser destruidas, quizá una respuesta inmune específica frente al tumor. El drenaje de células o antígenos tumorales o de ambas cosas provoca cambios en los ganglios. El tamaño de estos puede deberse a 1) diseminación y crecimiento de las células cancerosas, 2) hiperplasia folicular y 3) proliferación de células T o histiocitosis sinusal (proliferación de las células endoteliales e histiocitos de los senos) iniciada por los productos liberados en la lesión primaria.

DISEMINACION HEMATOGENA: Esta vía es típica de los sarcomas y utilizada por los carcinomas. Las arterias son más resistentes que las venas a la infiltración. Puede producirse una extensión por vía arterial cuando las células tumorales pasan a través de los capilares o los cortocircuitos arteriovenosos pulmonares o cuando las propias metástasis pulmonares dan lugar a nuevos émbolos tumorales. En diseminación arterial, el patrón de distribución de las metástasis dependen de varios factores. Cuando la diseminación es venosa, las células que alcanzan la sangre siguen el flujo venoso que drena el lugar donde asienta la neoplasia. Los órganos más afectados son el hígado y los pulmones.

GRADUACION Y DETERMINACION DEL ESTADIO DEL CANCER

La graduación de un cáncer se basa en el grado de diferenciación de las células tumorales y en el número de mitosis existentes en el tumor, que se admiten son proporcionales a la agresividad de la neoplasia. Se clasifican a los cánceres en grados I y IV de creciente anaplasia.

El estadio de los tumores se basa en el tamaño de la lesión primaria, su extensión a los ganglios linfáticos regionales y a la presencia o ausencia de metástasis hematogénas. En la actualidad se utilizan dos sistemas de determinación, uno desarrollado por la Unión Internacionale Contre Cancer (UICC) y otra por la American Joint Committee (AJC) on Cancer Staging.

La UICC utiliza el llamado sistema TNM, T para el tumor primario, N para las metástasis ganglionares y M para las metástasis a distancia. El aumento del tamaño de la lesión se caracteriza T1 a T4, a veces se añade T0 para indicar lesiones in situ. No significa ausencia e afección de un número y una gama cada vez mayores de ganglios. M0 significa ausencia de metástasis y M1, a veces M2 revelan existencia de metástasis hematogénas y dan cierta valoración sobre el número.

La clasificación AJC divide a todos los cánceres en estadios 0 a IV, incorporando a cada estadio el tamaño de la lesión primaria así como la existencia o no de afectación ganglionar y de metástasis a distancia.

BIOLOGIA DEL CRECIMIENTO TUMORAL

Puede dividirse la historia natural de los tumores malignos en cuatro fases:

- 1.-Cambio maligno de las células diana o "transformación".
- 2.-Crecimiento de las células transformadas.
- 3.-Infiltración local.
- 4.-Metástasis a distancia.

CRECIMIENTO DE LAS CELULAS TUMORALES

Los tumores son monoclonales (nacen de una célula que ha sufrido la transformación neoplásica)

policlonales (surgen de la proliferación de varias células transformadas de manera independiente)

Clonalidad de los tumores: La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), de la cual existen muchas isoenzimas, codificada por un gen del cromosoma X. Existe una inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X en todas las células del embrión femenino durante la fase de blástula.

Leucemia mielóide crónica, transformación maligna de células precursoras mieloides, todas las células poseen una translocación distintiva (no aleatoria) llamada cromosoma Philadelphia.

En los tumores de linfocitos T y B, la monoclonalidad viene definida por la existencia de reagrupamientos idénticos y peculiares de los genes de los receptores de las células T y B, que se detectan por análisis de Southern blot.

Cinética del crecimiento de las células tumorales: Si un cáncer es monoclonal y la célula original transformada tiene alrededor de 10 μ m de diámetro, sólo necesita 10 ciclos de duplicación más para producir un tumor que contenga 10¹² células (alrededor de 1KG) que suele ser el mayor tamaño compatible con la vida. Todos los descendientes de la célula transformada conservan la capacidad de dividirse y que no se pierdan las células de reservorio en replicación ó tumor como "dinamo patológica".

En ciclo celular de los tumores puede dividirse en fases. Las células del tumor se dividen de una forma más rápida que las células normales. El crecimiento de los tumores no está habitualmente asociado a un acortamiento del tiempo de duración del ciclo celular.

Fracción de crecimiento (FC): Proporción de células de la población de un tumor que se encuentran en el reservorio proliferativo. Calculando el índice de marcaje se hace una estimación aproximada a la fracción de células proliferantes que existen en una población dada; este índice se obtiene incubando una muestra del tumor con timida marcada con ^3H . método que identifica a las células que se encuentran en fase S. La mayoría de las células de un tumor clínicamente detectable no se encuentran en fase de replicación.

En un tumor en desarrollo, las células hijas pueden abandonar la fase de proliferación por uno de tres mecanismos: 1) las células cancerosas son menos cohesivas que las células normales, por lo que se pierden continuamente por descamación. 2) algunas células se diferencian, proceso que no lleva la pérdida de la capacidad de auto renovación y 3) las células pueden entrar en fase GO (de la que pueden volver a salir).

Los tumores crecen y lo hacen en forma progresiva, no porque sean dinamos patológicas, sino porque existe un desequilibrio entre la producción y pérdida de células. La fina homeostasia entre el crecimiento y la pérdida celular que distingue a la normal proliferación celular se encuentra alterada en los tumores.

El período de latencia antes del cual un tumor se hace clínicamente detectable tiene una duración impredecible larga, probablemente de años, los cánceres humanos sólo se diagnostican una vez que ha alcanzado estadios bastantes avanzados de su ciclo vital. El cáncer es una alteración imprevisible.

c) Factores de huésped que influyen sobre el crecimiento tumoral: Existen otros factores que modifican la velocidad del crecimiento, el aporte sanguíneo. El crecimiento tumoral es absolutamente dependiente de la vascularización viene también la observación de los tumores in vivo. Además de la irrigación sanguínea, también las hormonas influyen sobre la velocidad de crecimiento, sobre todo en los cánceres que se originan en tejidos que responden normalmente a ellas (mama, útero, endometrio, ovario y próstata).

Los factores del huésped influyen en la velocidad del crecimiento.

NOTA: Folkman ha demostrado que las células pueden crecer sin vascularización sólo hasta que los nódulos alcanzan un diámetro de 1 a 2mm. Cuando estos nódulos se implantan en tejidos desarrollan una irrigación procedente de las zonas que los rodea, el crecimiento prosigue.

Las células tumorales secretan un factor angiogénico. El factor angiogénesis tumoral parece ser capaz de efectuar la secuencia completa de acontecimientos que tiene lugar en la formación de capilares.

d) Progresión y heterogenidad de los tumores: La mayor parte de los tumores humanos son clonales que derivan de la proliferación de una sola célula transformada, surge la cuestión de si todas las células del tumor son fenotípica y genotípicamente idénticas a las de origen. Entre los descendientes de una sola célula transformada es fácil identificar subpoblaciones que difieren en su cariotipo, su capacidad de infiltración, su velocidad de

crecimiento, su respuesta a las hormonas, sus capacidades metabólicas y su sensibilidad a los fármacos antineoplásicos.

Progresión del tumor: Adquisición de cambios cualitativos permanentes e irreversibles en una o más características de la neoplasia.

La transformación neoplásica va asociada a la adquisición de inestabilidad, genética, lo que hace que las células sean susceptibles a una elevada proporción de mutaciones aleatorias durante su exposición clonal.

e) Crecimiento de las células tumorales in vitro. En cultivo de tejidos, las células tumorales manifiestan varias diferencias con las células normales.

f) Estos cambios aparecen en una gran variedad de células tumorales.

Escape aparente a los controles de regulación: Las células transformadas no son inhibidas por contacto o a la inhibición dependiente de la densidad.

Mayor necesidad de suero para el crecimiento: Las células transformadas crecen bien en medios que contienen menos suero del que necesitan las células no transformadas.

Independencia al anclaje: Las células tumorales son independientes del anclaje, por lo que pueden crecer en agar blando.

Falta de maduración: Al no experimentar una diferenciación terminal retienen durante largos periodos su viabilidad y su capacidad para replicarse y acumularse.

Las células transformadas son inmortales: Las células transformadas pueden transformarse de forma indefinida.

Transplantabilidad: Las células transformadas que crecen in vitro pueden formar tumores cuando son inyectadas en huéspedes genéticos.

Cohesión disminuida: Por alteraciones en la glucosilación de las proteínas de las superficies celulares y en la cantidad de determinadas glucoproteínas (fibronectina) las células tumorales tienden a ser menos cohesivas, lo que puede facilitar su infiltración.

MECANISMOS DE INFILTRACION Y METASTASIS

La infiltración y las metástasis definen a los tumores malignos. Son causa de morbilidad y mortalidad causadas por el cáncer. A fin de que las células tumorales se separen de la masa primaria, penetran en los vasos sanguíneos o linfáticos y dan lugar a un crecimiento secundario en un lugar alejado.

Las células tumorales pueden penetrar la matriz extracelular en varios estadios de la cascada metastásica. La primera barrera que han de pasar los carcinomas es la membrana basal formada por una capa especializada de matriz extracelular: Después, las células tumorales han de penetrar en la matriz intersticial y conseguir alcanzar la circulación, atravesando para ello la membrana basal del vaso. Este ciclo se repite cuando la célula tumoral abandona el vaso y se establece en la matriz extracelular (MEC) de un órgano distante, una importante propiedad de las células metastásicas es su capacidad para atacar, degradar y penetrar en la MEC.

La infiltración puede dividirse en estadios:

Adherencia de las células tumorales a los componentes de la matriz como la laminina y fibronectina.

Secreción de enzimas proteolíticas que degradan localmente a los componentes de la matriz.

Emigración del tumor hacia la zona de Mcc degradada.

La repetición clínica de estos tres pasos pueden permitir la progresiva infiltración mediante el avance de las células tumorales.

Las células tumorales son vulnerables a la destrucción por las defensas inmunes naturales adaptativas. Parecen ser las células citolíticas naturales (NK, Natural Killer) las ue desempeñan el papel principal en el control de diseminación hematológica de los tumores.

En la circulación, las células tumorales tienden a agruparse en nidos. Proceso facilitado por las adherencias homotípicas entre células tumorales así como por las adherencias heterotípicas entre las células tumorales y las sanguíneas, en especial con las plaquetas. Parece que la formación de agregados de plaquetas y células tumorales favorece la supervivencia y la implantación de las células tumorales.

ALTERACIONES CARIOTÍPICAS EN LOS TUMORES

TRANSLOCACIONES EQUILIBRADAS: La más notable y la primera que fue descrita es el cromosoma Philadelphia (Phl) en la leucemia mieloide crónica (LMC), que consiste en una translocación equilibrada y recíproca entre el cromosoma 22 y, el 9 (en un porcentaje mínimo de casos, la translocación se hace a otros cromosomas). El cromosoma 22 aparece algo acortado, se identifica el cromosoma Phl en las líneas celulares mieloblásticas, eritoblásticas y megacariocíticas. Los casos de Linfoma de Burkitt las células tienen una traslocación, entre el cromosoma 8 y 14 y con menos frecuencia entre el 8 y el 2 o el 22.

DELECCIONES: Son alteraciones estructurales cromosómicas en las células tumorales. Son más comunes en tumores sólidos de origen no hematopoyético . En el retinoblastoma se encuentra una delección de la banda q14 del cromosoma 13 y en el tumor de Wilms, una delección de la banda p13 del cromosoma 11.

En ocasiones estas delecciones tienen un carácter hereditario (afectan a todas las células) lo que produce un importante aumento de riesgo de desarrollar ambos tumores. Los estudios moleculares detallados de DNA tumoral han relevado alteraciones genéticas en los puntos e de rotura de los cromosomas 13 y 11. De estos estudios citogenéticos y moleculares ha surgido el concepto de que la pérdida de algunos "genes inhibidores del cáncer" normales localizados en los cromosomas 13 y 11 desempeña un papel en el desarrollo de estos tumores.

MANIFESTACIONES CITOGENÉTICAS DE AMPLIFICACION DE GENES: Existen dos manifestaciones cariotípicas de amplificación de genes: regiones homogéneamente teñidas (RTH) de un sólo cromosoma o como pequeños dobles (PD). Estos son últimos pares de fragmentos muy pequeños de cromatina (no unidos a ningún cromosoma). La RTH y los PD se observaron primero en células tumorales que se habían hecho rebeldes a los fármacos. La amplificación de los oncogenes puede influir en el papel que desempeña es la aparición de un tumor.

PREDISPOSICION AL CANCER

El cáncer es una alteración del crecimiento y la conducta celular, su causa última ha de ser definida a niveles celulares y subcelulares. Existen diferentes factores que contribuyen al desarrollo del cáncer y son los siguientes:

Factores geográficos y raciales
Influencias ambientales y culturales.
Edad
Herencia

AGENTES CARCINOGENOS E INTERACCIONES CELULARES

Son muchos los agentes capaces de provocar la transformación neoplásica de las células in vitro y cánceres en animales de experimentación. Estos agentes pertenecen a una de las siguientes categorías:

- **CARCINOGENOS QUIMICOS:** HOLLIN, hidrocarburos aromáticos policíclicos, combustibles fósiles, residuos de combustiones incompletas, productos sintéticos creados por la industria, productos naturales de plantas o de organismos microbianos.
- **AGENTES ALQUILANTES DE ACCION DIRECTA:** Agentes terapéuticos contra el cancer (ciclofosamida, clorambucil, busulfan, melfalan), inducen neoplasias linfoides como leucemias y otras formas de cáncer.
- **HIIDROCARBUROS POLICICLICOS AROMATICOS:** Dihidrodiol époxidos, prasa animal, carne asada en parrilla, carnes y pescados ahumados, producen tumores de tejidos y especies sobre la piel provocan cánceres cutáneos, inyectados por vía subcutánea inducen sarcomas e introducidos en un determinado órgano causan cánceres a su nivel.
- **AMINAS AROMATICAS Y COLORANTES NITROGENADOS:** Acetilaminofluoreno, colorantes nitrogenados, beta-naftilamina, colorantes de anilina, y de la industria de la goma, amarillo de mantequilla (margarina) y rojo escarlata (cerezas al marrasquillo), inducen carcinomas hepatocelulares y cáncer de vejiga.
- **CARCINOGENOS NATURALES:** Aflatoxina B1, producido por algunas cepas de aspergillus flavus que crecen en cereales y cacahuates mal almacenados es un potente carcinógeno hepático.
- **NITROSAMINAS Y AMIDAS:** Estos carcinógenos puede que se formen en el aparato digestivo del hombre de iones de alquildiazonio fuertemente electrófilo, contribuyen a la inducción de carcinoma gástrico.
- **OTROS AGENTES:** Asbesto (carcinomas broncogénicos, mesoteliomas y cánceres gastrointestinales), cigarrillos (carcinoma broncogénico), cloruro de vinilo es un monómero a partir del cual se fabrica el polímero cloruro de polivinilo (hemagiosarcoma hepático), cromo, níquel y otros metales volatilizados e inhalados en

ambientes industriales (cáncer de pulmón), arsénico (tumores cutáneos), insecticidas como adrina, dieldrina, clordano y bencenos policlorurados son carcinógenos para los animales.

- **CARCINOGENESIS POR RADIACION:** La energía radiante ya sea en forma de rayos ultravioleta (UV) de la luz solar o como radiaciones ionizantes electromagnéticas y, las partículas radioactivas, pueden transformar a la practica totalidad de las células in vitro inducen neoplasias in vivo.
- **RAYOS ULTRAVIOLETA:** Los rayos UV procedentes del sol dan lugar a la mayor incidencia de carcinomas epidermoides, carcinomas vasoculares y melanomas cutáneos. El grado de riesgo depende de la intensidad de la exposición y de la cantidad de capa protectora absorbente de la luz formada por la melanina cutánea. Los rayos UV ejercen distintos efectos sobre las células, como son inhibición de la división, inactivación de enzimas y muerte.
- **RAYOS IONIZANTES:** Todas las radiaciones electromagnéticas (rayos X, gamma) y de partículas (alfa, beta, protones y neutrones) son carcinógenas incluso se ha comprobado que la radiación terapéutica es carcinógena. La energía radiante, ya sea absorbida de forma placentera como luz solar, con la mejor intensidad por parte del médico o por una trágica exposición a una explosión atómica, tiene un temible potencial carcinógeno. Esto depende de varios factores: 1) la calidad de radiación, 2) la dosis, 3) el índice de dosificación, 4) la reparación del DNA y 5) factores del huésped. Algunas radiaciones tienen valores elevados de TLE (Transferencia Lineal de Energía).
- **ONCOGENESIS VIRICA:** Los virus oncogénicos son de ambos tipos DNA y RNA. Los principales agentes que producen cáncer en los animales y de los que se sospecha que también en el hombre. Son los siguientes:

La sospecha creciente de que todos los factores etiológicos afectan en último término a la función de dos grupos de genes: 1) los protooncogenes, llamados así porque se consideran precursores de los genes del cáncer u oncogenes y 2) los genes inhibidores o antioncogenes.

ONCOGENES Y CANCER

La mayoría de los tumores humanos no se deben a infecciones retrovirales. Los genes celulares normales (protooncogenes) pueden hacerse oncogénicos (v-oncs) por transducción retroviral o por influencias que alteren su conducta en el huésped natural, convirtiéndose en oncogenes celulares.

TEMA III

CANCER BUCAL

UBICACIÓN DEL CANCER BUCAL

LABIO (BORDE BERMELLÓN)

Ha habido cierta confusión en torno a la localización anatómica exacta del cáncer de labio, pues no se había trazado una distinción entre el cáncer del borde bermellón y el cáncer de la mucosa labial. Antiguamente las neoplasias malignas del labio, se incluían junto a los tumores del borde bermellón y a los de la mucosa labial, pero en 1973 la OMS corrigió esta situación de manera que ahora las lesiones del borde bermellón y las de la mucosa labial están separadas, dividiendo de igual manera el borde bermellón de la mucosa labial.

Definiendo al labio (borde bermellón), como el área que se pinta con lápiz labial, o sea la franja expuesta de la mucosa modificada que está entre la unión mucocutánea y el punto de contacto de los labios entre sí.

ASPECTOS CLINICOS:

Las características usuales de los pacientes con cáncer del labio son una tez rubicunda o clara y ojos azules, en la mayoría de los casos el cáncer se localiza en el labio inferior en el 19% o más. En las mujeres se afecta con mayor frecuencia el labio superior que en hombres, aunque siempre predominan en el inferior. Sin existir una diferencia significativa en la distribución de los cánceres en los lados derecho e izquierdo. Pero siendo más frecuentes en el tercio medio del labio.

El signo inicial es una úlcera, pudiendo exhibir un cuadro clínico variado, desde una gran masa Exofítica sobre el proceso ulcerativo profundo, hasta una tumefacción poco elevada del borde bermellón, o una lesión costrosa inoapicua, un rasgo muy importante que rige es la induración que se palpa en la periferia del tumor, creciendo este tumor con bastante lentitud, por lo que no sorprende que a menudo el paciente tarde mucho en presentarse con el tumor.

Puede ocurrir metástasis en los ganglios linfáticos submentonianos, submandibulares y en casos más avanzados, preauriculares y de la cadena yugular, según su localización del tumor. La frecuencia de metástasis primarias en ganglios linfáticos en el momento de la presentación varía desde el 2% hasta el 10%.

Parece que los cánceres del labio superior crecen con mayor rapidez y metastatizan antes que los del labio inferior por que la red linfática del labio superior es más abundante. dando rara vez metástasis, los cánceres de labio menores de 2cm.

En el diagnóstico diferencial se debe de tener en cuenta el queratoacantoma porque ésta lesión puede simular un cáncer de labio, siendo característico que el queratoacantoma tenga bordes elevados alrededor de un cráter central ulceriforme y cargado de queratina. Así como se ha encontrado que los hombres blancos con cánceres primarios del labio presentaban un riesgo mucho mayor de adquirir otro cáncer de pulmón.

HISTOPATOLOGIA

Se ha comprobado que los carcinomas de labio bien diferenciados dan metástasis en el 6% de los casos, mientras que los pocos diferenciados metastatizan en el 52%. Demostrando la multicentricidad microscópica del origen de los carcinomas de labio teniendo en mente tales alteraciones, las biopsias del borde bermellón y de la mucosa labial siempre deben de ser de tamaño apropiado e incluir una porción del tejido adyacente de aspecto sano.

ETIOLOGIA

Es llamativo observar que en ciertos grupos étnicos, como en personas de EE.UU., África y Asia que tienen la piel más oscura, ocurren muy pocos casos de cáncer de labio. además, en la India donde la incidencia del cáncer es muy grande, es raro el cáncer del borde bermellón. No cabe duda que la melanina surte un efecto protector, sea como barrera física que bloquea el paso de los rayos ultravioleta o mediante la absorción químicas de las toxinas o cancerígenos que estos rayos producen siendo también raro el cáncer de labio en los grupos demográficos de piel amarilla.

Teniendo también que ver con el ambiente pues varios registros de cancerología subdividen los casos de cáncer de labios en los provenientes de regiones rurales y los de regiones urbanas, en datos obtenidos en países como Noruega y Polonia. se mostró que en las regiones rurales de ambos países ocurren mucho más casos de cáncer de labio, sin poder dudar que las personas que trabajan al aire libre son más propensos a adquirir el cáncer de labio, y como en el labio inferior sobre sale más que el superior. Está más expuesto a la radiación y por tanto es más frecuente que se afecte.

Teniendo también gran importancia el tabaco, pues la mayoría de los grandes estudios sobre cáncer de labio señalan la importancia del tabaquismo, en particular del fumar pipa. pero hay que insistir en que esta conexión es poco clara. Pensando que el humo de la pipa se absorbe por el bigote del labio superior de modo que a su vez irrita al labio inferior, predisponiéndolo así para la instalación del cáncer y por último el trasplante renal. en los últimos años publicaron varias comunicaciones dedicadas a la génesis de carcinomas espinonucleares de labio en los transplantados renales, como algunos de éstos pacientes son jóvenes y puesto que el cáncer de labio es muy raro a esta edad, es probable que los carcinomas se relacionen con el trasplante, con la terapia inmunosupresiva o con ambas cosas.

TRATAMIENTO

En general se coincide que los cánceres de labio inferior son lesiones muy curables cuando están en las etapas iniciales, pero hay desacuerdo sobre si en tales casos es preferible la radioterapia o la cirugía. Los partidarios de ambos procedimientos publicaron resultados excelentes. El cáncer avanzado por el contrario plantea un problema terapéutico porque las tasas de sobrevivencia a los 5 años son menores cuando los pacientes se presentan con lesiones grandes, en especial si existe compromiso de los ganglios linfáticos regionales. A estos pacientes se les da trato con buenos resultados con radioterapia en dosis fraccionadas o con cirugía, que comprendió disección profiláctica del cuello.

En los menores de 40 años es muy frecuente que el cáncer del labio inferior acarreea metástasis en los ganglios regionales, recidivas tardías y una mayor mortalidad por cáncer que el mismo cáncer en ancianos.

MUCOSA LABIAL

A el cáncer el cáncer de la mucosa labial se le agrupa como el cáncer de labio hasta 1976, encontrándose que en algunos grupos demográficos se observó una incidencia más grande en la mucosa labial en personas que suelen depositar tabaco en el surco labial, pudiendo dejar el tabaco en el surco en combinación con cal apagada o con una pasta (nuez de betel, cal apagada y café). Pudiendo llegar en algunos pacientes el cáncer hasta el surco, ala mucosa gingival adyacente y al borde bermellón.

ETIOLOGÍA

La mayoría de las leucoplasias de la mucosa labial se deben a l uso del tabaco, debiendo mencionar que la boquilla corta de la pipa hokli que se usa en Gujarat permitirá que el humo llegue demasiado caliente, además como el hokli es de arcilla, la punta de la boquilla que entabla contacto directo con los labios se calienta mucho y esto predpondría a la leucoplasia labial. Así como a loa fumadores de cigarros que los fuman hasta terminar casi toda la colilla.

TRATAMIENTO

Como la mayoría de las leucoplasias labiales se deben al uso del tabaco los pacientes comprenden que es lógico que deben dejar de fumar, de este modo una considerable cantidad de leucoplasias se remiten.

COMISURA LABIAL

La región comisural se define como el cuadro de membrana mucosa, de unos 1.5 cm de lado,

Que se extiende en dirección distal desde el ángulo de la boca.

ASPECTOS CLINICOS

Varios cánceres bucales se originan en la comisura labial muchas veces precedidos por una leucoplasia nodular, observándose un margen indurado en la parte posterior del cáncer. los cánceres comisurales se propagan hacia atrás por la mucosa bucal, que pueden invadir la piel subyacente. Como la mayoría de las leucoplasias nodulares contienen hifas de candidas, hay pruebas suficientes como para sugerir que existiría una gran asociación entre la leucoplaquia candidiásica avanzada y el cáncer.

ETIOLOGÍA

Las leucoplasias comisurales muchas veces se asocian con el tabaquismo, por ejemplo en la India existe mucha concordancia entre las leucoplasias comisurales y el hábito de fumar bidi. El bidi es un cigarrillo barato que se prepara enrollando un trozo rectangular de hoja de tendu seca, con tabaco Saurashtra o Nipanim y asegurando el rollo con hilo, siendo su longitud entre 4 y 7.5cm.

TRATAMIENTO

A todos los pacientes que presentan leucoplasias comisural, por tabaco se les debe indicar que dejen de consumirlo, siendo muchas veces difícil indicar el tratamiento apropiado la leucoplasia nodular por que se cuenta con escasa información sobre la evolución natural de la displacia en particular se eneriece. Por lo que si una lesión con displacia no se extirpa, se la debe seguir con regularidad cada 3 meses.

En pacientes en los que la biopsia o el extendido revela la presencia de hifas de candidas, empréndase el tratamiento antimicótico, muchas veces las leucoplasias tardan cierto tiempo en mejorar con el tratamiento antimicótico, en ocasiones la lesión desaparece por completo y, en consecuencia se debe cambiar el diagnóstico por el de leucoplasia ulcerada e infectada por candidas se convierte en una leucoplasia homogénea.

MUCOSA BUCAL PROPIAMENTE DICHA

La mucosa bucal propiamente dicha comprende la mucosa de la boca y los surcos bucales superior e inferior, de modo que se excluye la comisura labial. El cáncer de la mucosa

bucal propiamente dicha es con preferencia una enfermedad de senectud, pues el 90% de los casos ocurren después de los 40 años y la cifra es máxima entre los 60 y 70 años.

ASPECTOS CLINICOS

CARCINOMA ESPINOCELULAR: El cáncer de la mucosa bucal propiamente dicha es, en etapas iniciales asintomático, la duración media de los síntomas subjetivos sería de 9 meses. La mayoría de los cánceres de la mucosa labial propiamente dicha tienen una localización posterior, el tumor se suele presentar como una pequeña masa ulcerada e indurada, la mayoría de las veces asociada con leucoplasias o , muy raras veces con eritoplasias. A medida que el tumor se agranda dificulta la apertura de la boca y la masticación, en algunos pacientes invade el hueso adyacente.

El carcinoma de la mucosa bucal propiamente dicha puede llegar al surco labial inferior, con menos frecuencia el carcinoma se propaga por el surco bucal superior. Cuando ocurre en la mucosa bucal propiamente dicha y en el surco bucal inferior, el carcinoma puede invadir la piel y se abren fístulas múltiples, la parte posterior del surco bucal se continúa con un surco que algunos investigadores denominan surco buccinador en el que también se puede instalar un carcinoma.

También las neoplasias malignas, el cáncer de la mucosa bucal propiamente dicha es mucho más frecuente en Asia sudoriental.

La gran frecuencia se debe al uso generalizado del mascado de betel y el tabaco, al colocar la pasta en el surco bucal inferior, el cáncer se origina en este sitio y después se propaga a la mucosa bucal propiamente dicha.

CARCINOMA VERUCOSO: En 1948 Ackeman describió una entidad clinicopatológica aparte entre los carcinomas, el carcinoma verrucoso, a veces llamado tumor de Ackeman, en ésta lesión es más común en la cavidad bucal, pero también puede aparecer en otros sitios. Aunque se puede presentar en todas las regiones de la mucosa bucal, su localización más frecuente es en la mucosa bucal propiamente dicha. Al principio el tumor es un tanto blando y circunscrito, pero por lo general adquiere firmeza y se indura en su etapa avanzada sobresaliendo de la superficie como lesión papilifera. La textura superficial de la masa elevada puede aparecer empedrada, verrucosa o fungiforme y ulcerada.

Cuando el tumor se origina en la mucosa propiamente dicha o se propaga por el surco bucal inferior, puede crecer dentro de los tejidos blandos que cubren el maxilar inferior y fijarse al periostio, desde donde invade al hueso.

HISTOPATOLOGIA

CARCINOMA ESPINOCELULAR: Con excepción de los carcinomas verrucosos y de los rarísimos carcinomas fusocelulares, todos los carcinomas de la mucosa bucal propiamente dicha son espinocelulares.

CARCINOMA VERUCOSO: El epitelio esta muy engrosado, existe una capa externa ondulada y densamente queratinizada que cubre a unas grandes frondas fungiformes y una prolongación hacia la profundidad de crestas de la rete anchas, tomas y bulbosas. Es característico que todas las crestas bulbosas de la rete tiendan a infiltrar más o menos al mismo nivel, formando lo que Ackeman denominó un margen de empuje. Muchas veces hay figuras mitóticas, así como ligera displasia epitelial. El tejido conectivo subyacente siempre está inclinado y esta inflamación es de intensidad variable.

ETIOLOGÍA

CARCINOMA ESPINOCELULAR: La mayoría de los cánceres de la mucosa bucal propiamente dicha se ven en pacientes que fuman, mascan tabaco o aspiran rape.

CARCINOMA VERRUCOSO: En vista de que no cabe duda de que muchos cánceres bucales asociados con el depósito de rape han sido carcinomas verrucosos, de modo que el carcinoma verrucoso depende de la masticación del tabaco, el depósito de rape masticado de nuez de betel como factores importantes.

TRATAMIENTO

Carcinoma espinocelular: El cáncer de la mucosa bucal propiamente dicha se puede tratar con distintos procedimientos con cirugía sola, con radioterapia y con abrasión quirúrgica tras los fracasos de la radioterapia. En todas las lesiones reseccables se abandonó la radioterapia a favor de la cirugía.

Una combinación discriminativa de radiación y cirugía es mejor que cualquiera de estos métodos por separado y que el melotrexato intratumoral es un tercer coadyuvante valioso en el manejo del carcinoma bucal residual posirradiación.

CARCINOMA VERRUCOSO: Existe coincidencia unánime en el que el carcinoma verrucoso se debe extirpar, primero porque es un tumor bien delimitado y segundo porque la radioterapia condujo a su transformación en carcinoma anaplásico. El control de la enfermedad es favorable, en comparación con pacientes tratados con cirugía, si se opera, la excisión debe ser amplia y profunda, porque tras las intervenciones inadecuadas se registraron recidivas.

PISO DE BOCA

El cáncer de piso de boca es una enfermedad de personas de edad mediana a avanzada y su incidencia culmina en la séptima década. Tomando en cuenta que el piso de la boca es la

región anatómica limitada por la cresta alveolar mandibular (encía), el frenillo de la lengua por detrás, en la línea media y la base del pilar amigdalino anterior, por detrás, a los costados en consecuencia adopta la forma de media luna.

ASPECTOS CLINICOS

En el cáncer del piso de la boca sólo es una entidad anatomoclínica cuando está en sus etapas iniciales, porque es común que tome las estructuras adyacentes y no tarde en propagarse más allá del piso mismo.

En los casos incipientes, el cáncer del piso de la boca puede no dar síntomas, a medida que la lesión progresa, algunos pacientes sienten un bulto en la boca o una sensación de malestar, en otros casos aunque menos numerosos, se quejan de un dolor que en ocasiones se localiza en el oído. También puede ocurrir salvación excesiva, ligera dificultad para hablar o limitación de los movimientos de la lengua, el hallazgo clínico más frecuente es una lesión ulcerada y de bordes elevados e indurados cerca del frenillo lingual, la base de la úlcera presenta una superficie granular gris rojiza de aspecto indolente, que muchas veces no está esfacelada, en ocasiones el cáncer se presenta como una pequeña lesión ulcerada inconspicua.

El tumor suele propagarse con mayor rapidez en dirección anterior y posterior que lateral. Los ganglios del triángulo submaxilar son los que se afectan con mayor frecuencia por la situación anterior de la mayoría de éstas lesiones, pero también es frecuente que estén afectados los ganglios subdigástricos, sin embargo antes de que la lesión se ulcere muchas veces sucede como un eritoplástia homogénea o nodular, los ganglios submentonianos están tomados no pocas veces a pesar de la localización anterior de éstos cánceres, es raro que se afecten los ganglios medio yugulares, yugulares inferiores y cervicales posteriores.

HISTOPATOLOGIA

El diagnóstico siempre es carcinoma espinocelular.

ETIOLOGÍA

La mayoría de las publicaciones referentes al cáncer del piso de la boca mencionan que el tabaco, el alcohol y la sepsis dental como factores etiológicos de importancia entre otros además de la cirrosis hepática pues se ha visto una asociación entre estas dos patologías basada en éste cáncer se manifiesta en esencia tres o más años antes en los cirróticos que en los no cirróticos y la frecuencia relativa del cáncer del piso de la boca junto con cirrosis hepática es mucho mayor cuando los pacientes cancerosos son con cirrosis hepática también son grandes fumadores y bebedores. El carcinoma en esta localización afecta con preferencia a pacientes pertenecientes a estratos sociales inferiores. Habiendo ocurrencia familiar en dos partes de hermanos y en una parte de hermanas que presentaron simultáneamente o con poco de tiempo de diferencia con cánceres similares o idénticos.

TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá de la presencia de metástasis en el momento del ingreso, la aparición de metástasis ganglionares después del tratamiento de la lesión primaria y la ausencia de ganglios metastásicos, se obtiene un cuadro más exacto del pronóstico. Al comparar los dos tipos de tratamientos se comprobó que la tasa de sobrevividas a los 5 años en los pacientes que nunca llegaron a tener ganglios linfáticos positivos, aumento desde el 50% en la etapa de la radioterapia hasta el 75% en la etapa de la radioterapia hasta el 75% cuando el tratamiento preferido fue el quirúrgico.

El pronóstico mejora mucho si se hace el diagnóstico temprano es decir, cuando las lesiones miden menos de 2cm de diámetro y antes de que den metástasis ganglionares.

LENGUA

El cáncer de la lengua afecta más a los hombres, esta tendencia varía la relación dependiendo del lugar geográfico, la incidencia del carcinoma de lengua culmina en la sexta a octava década de la vida, los cánceres de la lengua en pacientes menores de 20 años son muy raros pero se han reportado algunos, en general se coincide en que estos tumores en pacientes tan jóvenes no se asocian con los hábitos que suelen ver en pacientes que tienen cáncer de lengua.

ASPECTOS CLINICOS

Los síntomas de los pacientes con carcinoma de la lengua dependen de la localización del tumor, cuándo está en los tercios anteriores, la queja principal es la presencia de un bulto, que muchas veces no duele. Siendo asombroso que hasta las lesiones grandes a veces no den dolor o no causen disfagia. Cuando se presenta en el tercio posterior, el tumor no siempre es reconocido por el paciente y muchas veces el respectivo dolor se atribuye a la irritación de la garganta en ocasiones la primera indicación de un pequeño cáncer de la base de la lengua son las metástasis en ganglios linfáticos regionales.

El cáncer DE la lengua puede hacer su manifestación clínica de una gran variedad de maneras, muchas veces es exodítico y por lo general se asocia con ulceración o con una úlcera profunda de bordes indurados. En las vecindades se pueden ver placas leucoplásicas, varios cánceres de lengua son asintomáticos y se caracterizan por un componente ritoplásico, con placas leucoplásicas en la periferia apareciendo toda la lesión en un área de la lengua desprovista de papilas, a veces el cáncer de lengua se anuncia con una ulceración superficial o placa leucoplásica junto con infiltración en la profundidad dentro del músculo

subyacente. En tales casos la palpación es importante porque la induración es muy sospechosa de malignidad.

La mayoría de estas formaciones aparecen en los bordes laterales y en la superficie inferior de los tercios anteriores de la lengua, mientras que solo la cuarta parte se presentan en el tercio posterior. Los cánceres son una gran rareza en el centro del dorso de la lengua, justo delante del surco terminal y son infrecuentes en las otras partes del dorso.

Existiendo una incidencia significativa más grande de tumores en el lado izquierdo que en el derecho, midiendo en su mayoría los cánceres de lengua 2cm o más de diámetro en el momento de su diagnóstico, teniendo un hallazgo típico en la mitad de los pacientes fue la propagación directa al piso de la boca, cresta alveolar, paladar blando, pared faríngea o laringe. El sitio del tumor reviste importancia para determinar la probable extensión del carcinoma.

HISTOPATOLOGIA

Como la mayoría de los cánceres de lengua se originan en el epitelio superficial, el tipo histológico más común es el carcinoma espinocelular. Los carcinomas espinocelulares representan el 99% de los cánceres de lengua, el más frecuente es el linfoma.

ETIOLOGÍA

En la mayoría de los casos los pacientes que tienen un carcinoma primario en esta localización suelen ser grandes fumadores y a menudo grandes bebedores.

Por muchos años se pensó que la sífilis era un factor predisponente para el cáncer de lengua, pero la escasa cantidad de pacientes con terciarismo sífilítico ha dificultado la evaluación de este factor.

TRATAMIENTO

El tratamiento es controvertido, porque no solamente revela diferencias de enfoque de un país a otro, sino también cambios de modalidades dentro del mismo país y hasta en un mismo hospital. El cáncer incipiente de los tercios anteriores de la lengua se puede controlar con cirugía local o con radiación local en un gran porcentaje de los casos. El tratamiento del carcinoma avanzado de la lengua todavía es sumamente difícil.

El pronóstico del cáncer de la lengua es mucho mejor en mujeres que en hombres, prefiriendo la mayoría de los clínicos a operar los cánceres de la parte anterior de la lengua, los cánceres de la base de la lengua se suelen tratar con cirugía o con radiación. Observándose un deterioro pequeño pero evidente en el pronóstico del cáncer de la lengua en mujeres a medida que avanza la edad.

ENCIA Y CRESTA ALVEOLAR

A pesar de que la mucosa que cubre la encía es histológicamente distinta a la que tapiza a la cresta alveolar cuando la dentadura es normal, la mayoría de los investigadores no establecen la diferencia entre el cáncer de la encía y el de la cresta alveolar, sino que suelen hablar de encía para ambas localizaciones, pero se ha demostrado una importante diferencia en la tasa de sobrevivencia entre ambas localizaciones.

ASPECTOS CLINICOS

La queja principal de los pacientes con cáncer de la región alveolingival es dolor, ulceración o ambas cosas, en muchos pacientes con cáncer gingival el primer sintoma presenta aflojamiento de los dientes que están rodeados por tejido tumoral, parece que la indolencia de los síntomas subjetivos no concuerda con el tiempo que se deja pasar hasta que se procura el tratamiento.

El cáncer comienza con una ulceración, muchas veces asociada con leucoplasia en la encía o en la cresta alveolar edéntula, el cáncer puede infiltrarse hacia la profundidad con bastante rapidez, para tomar el hueso subyacente, o puede crecer hasta fuera formando una masa Exofítica, en la encía el cáncer es exofítico.

En la encía el cáncer exofítico puede adoptar una forma serpiginosa que también se extiende a lo largo de la membrana periodontal y destruye temprano al hueso de sostén.

En la cresta alveolar muchas veces el cáncer crece con una ulceración plana y elongada y es característico que ésta superficie sangre con facilidad.

Como la cresta alveolar, con dentadura o no es bastante angosta muchas veces el cáncer toma a las estructuras adyacentes, en la mandíbula el tumor se propaga al surco mandibular y al piso de la boca en el maxilar superior muchas veces toma el paladar, el surco maxilar y la mucosa bucal.

ETIOLOGÍA

Tal como sucede con los otros carcinomas de la cavidad bucal el consumo del tabaco sería el responsable de la mayoría de los carcinomas gingivales, el paciente con cáncer gingival y leucoplasia tiene mayores probabilidades de adquirir otro cáncer primario en la boca que el que no tiene la leucoplasia.

PALADAR

En los países donde se practica el tabaquismo invertido la cantidad de cáncer de paladar es mucho mayor.

ASPECTOS CLINICOS

Los síntomas más frecuentes son tumefacción, dolor y ulceración, los pacientes con carcinomas poco diferenciados se quejan de una ulceración con mayor frecuencia que los que tienen carcinomas muy diferenciados, la duración media de los síntomas antes de procurar asistencia médica y odontológica se dice que es de cuatro meses y medio.

El cáncer palatino suele formarse como una tumefacción bastante aplanada que después se ulcera, el tumor exhibe escasa tendencia a crecer en profundidad, hasta los cánceres muy extensos no parecen invadir la cavidad nasal.

En los fumadores invertidos el carcinoma del paladar duro suele formarse como una úlcera por fuera de la línea media de la zona glandular del paladar duro y no es común que el tumor se propague a la parte anterior del paladar duro ni al paladar blando, y presentan alteraciones palatinas, carcinomas espinocelulares.

Es probable que el efecto del tabaquismo invertido se limite al paladar aunque también suele considerarse un área de riesgo la parte posterior de la lengua en consecuencia es probable que el tabaquismo invertido sea un factor etiológico muy importante en la etiología de la producción de los carcinomas de la porción posterior de la lengua, así como la de los localizados en el paladar duro.

HISTOPATOLOGIA

El carcinoma espinocelular del paladar no se destaca tanto entre los tumores malignos, en los fumadores invertidos el carcinoma espinocelular es la neoplasia maligna más común de cavidad bucal.

ETIOLOGÍA

A parte de que muchos cánceres de paladar se forman a partir de la leucoplasia, la cual a su vez puede ser idiopática poco se sabe sobre la etiología del cáncer.

En las regiones donde se practica el tabaquismo invertido existe una asociación muy grande entre el hábito y el cáncer del paladar. El efecto del tabaquismo invertido podría ser una combinación de calor y de cancerígenos contenidos en el humo.

TRATAMIENTO

Ratzel y Col (1970) expresaron que se prefería la cirugía en casi todos los cánceres del paladar duro porque el hueso subyacente limita la radiación que se puede entregar sin peligro. La sobrevida global corregida a los 5 años fue de 30% en su estudio y las lesiones más pequeñas tuvieron una tasa de curaciones mucho mejor. En otros estudios del tratamiento fue quirúrgico o radioterápico, muchas veces en combinación, en los carcinomas muy diferenciados la tasa de sobrevivencia corregida a los 5 años ascendió al 48%, pero en los mal diferenciados solo llegó al 24%.

ARCADA PALATINA

La arcada palatina es el área de unión comprendida entre la cavidad bucal por delante y la laringofaringe por detrás comprende la mucosa del paladar blando, la úvula, los pilares amigdalinos, la fosa amigdalina y la mucosa que tapiza a la amígdala si hay. A raíz de esta situación intermedia, la arcada palatina ha sido muy descuidada en tocarse a su alteración carcinomatosa.

El carcinoma es más frecuente en hombre s ancianos, siendo la queja más común que hace el paciente cuando acude al médico es un dolor de garganta, otros síntomas primarios por orden decreciente de importancia, son la sensación de un bulto en la garganta, un bulto en el cuello, dolor al deglutir y dolor al oído. La queja menos frecuente es el sangrado en el sitio afectado.

Se encontraron metástasis en los ganglios linfáticos regionales, los tumores en la arcada palatina suelen presentarse como áreas de eritoplasia y a menudo se les considera inflamados de manera de uqe pasan inadvertidos, parece que la mayoría de los pacientes con cáncer de la arcada palatina han sido grandes fumadores y muchos tienen antecedentes de excesivo consumo de alcohol por muchos años, la displacia maligna de la arcada palatina es el carcinoma espinocelular, que representa un 85% a un 100% de todas las malignizaciones en esta localización.

Siendo el tratamiento más frecuente la radioterapia, siendo también la cirugía un papel muy importante en el tratamiento del carcinoma de las criptas amigdalares y de los tumores de la arcada palatina.

TEMA IV

TRATAMIENTO DEL CANCER BUCAL

QUIMIOTERAPIA ANTICANCEROSA

En EE.UU. se ha desarrollado un enfoque sistemático para el desarrollo de tratamientos quimioterápicos del cáncer. Desde la creación del National Center Chemotherapy Program en 1955 se han estudiado más de 700 000 compuestos y extractos en relación con sus propiedades antineoplásicas. En 1945 existía un único fármaco eficaz a este respecto, la mostaza nitrogenada. Hoy en día existen 50 agentes quimioterápicos que se utilizan, solos o en combinación, en el tratamiento de los tumores.

En 1943 se utilizó por primera vez clorhidrato de mecloretamina (clormetina= para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Se observó una rápida disminución en el tamaño de ganglios linfáticos.

En 1947 se utilizó por primera vez el agente antifólico aminopterina (metotrexato) para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda. La utilización de metotrexato como agente único en el corocarcinoma gestacional en 1955 produjo las primeras curaciones del cáncer. Se hizo necesario examinar las combinaciones según el concepto de sinergismo terapéutico. Los primeros estudios clínicos empíricos en los que se emplearon combinaciones de fármacos antineoplásicos se llevaron a cabo en 1957 y 1960 en pacientes con carcinoma broncogénico y carcinoma testicular.

No obstante, la aparición de toxicidad importante y de muertes relacionadas con los fármacos constituyeron importantes factores disuadores.

En 1964 Skipper y colaboradores utilizaron la línea celular L1210 de la leucemia murina para examinar las características del crecimiento de los tumores en un modelo de ratón, y para caracterizar la respuesta de las células neoplásicas frente a la quimioterapia.

En muchos tumores, la quimioterapia puede producir:

- 1) Aumento importante en la supervivencia del paciente.
 - 2) Alivio de la sintomatología (de carácter reproducible) sin mejoría significativa de la supervivencia.
 - 3) Respuestas ocasionales a expensas de una toxicidad sustancial.
- Existen pocos tumores que no responden en absoluto a la quimioterapia, por ejemplo, el melanoma maligno con metástasis viscerales, el hipernefroma, el carcinoma pancreático y los adenocarcinomas metastásicos con tumor primario desconocido. La capacidad para curar un cáncer diseminado depende de la quimioterapia de combinación considerada de forma aislada, o administrada junto con tratamiento biológico, cirugía, radioterapia, o todos ellos.

La quimioterapia del cáncer se utiliza principalmente en el tratamiento de los tumores inoperables o metastásicos, o bien como tratamiento coadyuvante del tratamiento quirúrgico básico. El cáncer en el que se utiliza quimioterapia en forma de tratamiento auxiliar es el carcinoma de mama.

Aunque el objetivo primordial de la quimioterapia es la curación, la mayoría de los pacientes no se curan. Casi todos los enfermos presentan alguna respuesta tumoral frente al tratamiento.

La utilización convencional de los términos respuesta completa y respuesta parcial es un determinante clínico importante para valorar los resultados de los tratamientos.

CINETICA CELULAR

El cáncer es una enfermedad clonal. Una única célula queda desinhibida en su crecimiento y continúa dividiéndose, dando origen a la formación de un tumor.

Habitualmente, el tiempo requerido para la división celular es muy largo. El concepto de que todas las células tumorales se multiplican rápidamente es incorrecto.

Una simple serie de estudios matemáticos permite demostrar que el cáncer suele haber estado presente durante años antes de su detección clínica. La primera célula cancerosa se divide y forma dos células tumorales estas dos células se dividen y forman cuatro células, etc. Esta forma de crecimiento es exponencial. Si el tiempo entre cada generación es de una media de 100 días, se tardarían casi 9 años para que una célula cancerosa originara un nódulo de 1cm.

La mayor parte de los agentes quimioterápicos afectan a las células durante la síntesis de ADN. El metotrexato, que inhibe la formación de timidilato (una de las cuatro bases necesarias para la síntesis de ADN), no destruye las células a menos que estén sintetizando activamente este precursor del ADN. El éxito de la quimioterapia suele depender en gran medida de la cinética de las células del tumor en el momento que se administran los fármacos.

Los tumores de tamaño más pequeño y que no se detectan en clínica desarrollan una proliferación más rápida que los tumores de mayor tamaño y muy evidentes a nivel clínico.

La Quimioterapia Coadyuvante consiste en la administración de fármacos tras el tratamiento quirúrgico primario, cuando el tumor residual es pequeño y clínicamente indetectable, y cuando es más probable que las células se estén dividiendo de forma activa.

El Tratamiento neoadyuvante consiste en la utilización de quimioterapia antes o inmediatamente después de la resección curativa de un tumor.

PRINCIPIOS BASICOS DE LA QUIMIOTERAPIA

Para conseguir la curación de un tumor, se deben destruir todas las células cancerosas. Para lograr este objetivo con los fármacos quimioterápicos:

- 1) Las células cancerosas deben ser sensibles a los medicamentos.
 - 2) El fármaco debe ser capaz de alcanzar a la célula maligna.
 - 3) Si el fármaco solo es eficaz en una fase de ciclo celular, se debe de administrar con una frecuencia suficiente para que todas las células tumorales que entren en esta fase reciban el fármaco.
 - 4) Se deben destruir las células malignas antes de que aparezca resistencia farmacológica.
- Existen excepciones obvias a estos conceptos.

Una dosis elevada de un fármaco administrado durante un corto periodo de tiempo es eficaz debido a que el interior de la célula o en el ambiente en el que se mueve la célula tumoral se alcanzan niveles suficientes del fármaco como para producir la muerte de la célula, incluso aunque no se detecten en suero las concentraciones de este fármaco.

La intensidad de la dosis es la cantidad de fármaco que se administra por unidad de tiempo. Las dosis más bajas, no tóxicas y sin capacidad tumoricida, favorecen la aparición de resistencia farmacológica en las células tumorales.

El primer tumor que se curó mediante quimioterapia fue el coriocarcinoma. en el metotrexato demostró ser eficaz.

La utilización de combinaciones farmacológicas ha incrementado las posibilidades de curación o remisión. Se pueden administrar varios fármacos de forma simultánea, permitiendo de esta forma la muerte celular a través de distintos mecanismos. Si una célula es resistente a un fármaco, es menos probable que también adquiera resistencia frente a un segundo o tercer fármaco.

RESISTENCIA FARMACOLOGICA

La resistencia de las células neoplásicas frente a un fármaco citotóxico constituye una pérdida inherente de la célula tumoral en sí misma; esta resistencia puede ser temporal o permanente. La Resistencia Temporal puede deberse a factores ambientales o locales que limitan la destrucción de las células, por ejemplo:

- 1) la disminución del riego sanguíneo del tumor.
- 2) la llegada de células "santuarios" como el sistema nervioso central.
- 3) cuando las células están en una fase de ciclo celular diferente a la que es sensible al fármaco.

El problema más significativo es la aparición de modificaciones genéticas en las células tumorales, que dan lugar a Resistencia Farmacológica permanente. Algunos de los mecanismos principales de este tipo de resistencia son:

- 1) el aumento de la inactivación intracelular del fármaco.
- 2) El aumento en la eliminación del fármaco por producto de genes de resistencia multifarmacológica en la membrana celular.
- 3) Aumento en el número de enzimas específicas.
- 4) Aumento en la capacidad de reparación de ADN.

La resistencia farmacológica esta relacionada con la tasa de mutación y el número de células. Ejemplos de este fenómeno en el cáncer de mama, el cáncer ovárico y la leucemia aguda, que son tumores en los que las células cancerosas, responden inicialmente aunque con posterioridad adquieren resistencia debido a la aparición de clones o líneas celulares resistentes.

Un mecanismo genético que provoca la aparición de resistencia frente a un amplia gama de fármacos que tienen una relación mínima o nula entre sí es el denominado mecanismo de resistencia multifarmacológica (MRF) pleiotrópica. Esta alteración genética da lugar a una expresión de una glucoproteína de 170 kDa (denominada glucoproteína P, o P170). Esta proteína produce un aumento en la eliminación del fármaco y, por lo tanto, a una disminución en la acumulación intracelular del mismo.

La Amplificación Genética también puede producir resistencia farmacológica. Este mecanismo puede ser el resultado de la reduplicación genética cuando se disminuye o se interrumpe la transcripción. La administración de una dosis baja o de un agente antitumoral débil, o bien de un ciclo radioterápico escasamente eficaz.

PRUEBAS CLINICAS

En las pruebas clínicas existen tres fases:

1.-El objetivo de la fase 1 básicamente es determinar la dosis máxima tolerada y la farmacología humana del agente estudiado. Únicamente pueden ser elegidos para recibir fármacos en fase 1 los pacientes con tumores muy avanzados.

2.- El propósito de la fase 2 es el de determinar para qué tumores es eficaz el nuevo fármaco. Únicamente pueden participar en esta fase los pacientes con tumores cuantificables para los que no se puede administrar más tratamiento, o en los que no existe ningún tratamiento inicial conocido que sea eficaz. El paciente no puede estar en una fase terminal.

3.-Como resultado de los estudios en fase 2, el fármaco puede haber demostrado su eficacia frente a un tipo específico de cáncer. Este nuevo fármaco se administra a un grupo de pacientes que presentan el tipo de cáncer para el que el fármaco demostró ser eficaz en el estudio de fase 2.

AGENTES QUIMICOS Y BIOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE CANCER

Muchos agentes biológicos y químicos pueden ser administrados por vía sistémica con el objeto de destruir las células tumorales., estos agentes se utilizan en combinación y no de forma aislada.

TRATAMIENTO HORMONAL

El crecimiento de muchos tejidos está influido por las hormonas, y algunos tumores poseen receptores para ellas. Los tumores linfoides presentan receptores para los glucocorticoides, estrógenos y progesterona. Las hormonas se unen a los receptores a nivel del citoplasma y del núcleo; esto se asocia a un cambio de conformación en los receptores que interactúan con el ADN del núcleo, dando lugar a ARN mensajero y síntesis de proteínas.

Los pacientes con cáncer de mama que presentan receptores estrogénicos tienen una posibilidad superior al 50% de responder frente a agentes hormonales como el tamoxifeno, un agente antiestrogénico.

La flutamida, la hormona hipotalámica liberadora de LHRH, como la leuprolida, han proporcionado resultados clínicos muy prometedores en el tratamiento del cáncer (próstata).

AGENTES BIOLÓGICOS

El enfoque biológico del cáncer es variable, aunque en general puede ser de tres tipos: 1)agentes que incrementen las defensas del huésped, 2)agentes que tienen una acción tumoricida directa, y 3) agentes que modifican la conducta del tumor.

CITOCINAS. Los agentes que incrementan las defensas del huésped son las citocinas, como los interferones, la interleucina 2 y el factor de necrosis tumoral. Los interferones (INF) son glucoproteínas elaboradas por las células en respuesta a infecciones virales, inhiben la proliferación celular y potencian la citotoxicidad de las células T. El IFN constituye el

tratamiento de elección en la leucemia de células peludas, también presenta efectos antitumorales significativos en el carcinoma de células renales, en el cáncer de ovario, en el melanoma, en el linfoma folicular y en la leucemia mieloide crónica.

La Interleucina 2 es un factor de crecimiento de células T liberado por células T estimuladas con antígeno. Se ha utilizado para activar linfocitos denominados células LAK (células asesinas activadas con linfocinas) que son diferentes de las células asesinas naturales (NK), con objeto de destruir las células tumorales independientemente de su inmunogenicidad. La administración de IL-2 produce efectos adversos sistémicos importantes, lo que ha limitado su utilización.

El Factor de Necrosis Tumoral (FNT) es sintetizado y secretado por los macrófagos. Se ha demostrado que presenta un efecto citotóxico directo frente a células tumorales, sobre todo frente a células de melanoma en cultivo.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

La ventaja teórica de estos anticuerpos es su selectividad y especificidad para antígenos concretos y su ausencia de fijación a células normales. Su utilización es aislada o conjugada con toxinas. La eficacia clínica hasta el momento ha sido limitada.

FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Estos fármacos antineoplásicos ejercen su efecto citotóxico al interferir con diferentes mecanismos celulares implicados en el crecimiento de las células. Entre los fármacos antineoplásicos que se utilizan en actualidad cabe citar los agentes alquilantes, los antibióticos antineoplásicos, los alcaloides de plantas y los antimetabolitos.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS Y SU TRATAMIENTO

La mayor parte de los cuadros de toxicidad aguda se producen en tejidos u órganos que se dividen rápidamente, como la médula ósea, la mucosa intestinal y los folículos pilosos.

MIELOSUPRESIÓN

Únicamente unos pocos agentes antineoplásicos suprimen de forma directa las células progenitoras de la médula ósea. Entre ellos están los agentes alquilantes, como la mostaza nitrogenada, la ciclofosfamida y las nitrosureas. La disminución cuantitativa del recuento hemático que producen la mayor parte de los agentes antineoplásicos es el resultado de la inhibición de la proliferación de las células comprometidas en la médula ósea y no el efecto producido sobre las células progenitoras.

El nivel máximo de supresión de la médula ósea se produce en las fracciones celulares que presentan una división más activa, como las plaquetas y granulocitos. En la mayor parte de los fármacos antineoplásicos, la mielosupresión constituye el efecto adverso que determina la dosis máxima que puede ser administrada.

La mielosupresión significativa, con la aparición de complicaciones infecciosas o hemorrágicas, se suele producir como resultado de quimioterapia intencional con dosis muy

elevadas o bien en pacientes con tumores que afectan la médula ósea. La dosis de los fármacos deben calcularse por dos médicos antes de su administración.

NAUSEAS Y VOMITO

La mayor parte de los fármacos antineoplásicos producen náuseas y vómitos. Los factores que influyen en la aparición y gravedad del cuadro de náuseas y vómitos son:

- 1) la naturaleza del fármaco
- 2) la dosis del fármaco
- 3) la pauta de administración (es decir, diaria frente a dosis únicas repetidas)
- 4) momento del día en el que se administra el fármaco
- 5) velocidad de administración (cuando se realiza por vía intravenosa)
- 6) combinación de fármacos

MECANISMOS PATOGENICOS DE LAS NAUSEAS Y VOMITOS, Y FARMACOLOGIA ANTIMIMETICA

Los mecanismos mediante los cuales los fármacos antineoplásicos inducen náuseas y vómitos parecen estar implicados la zona quimiodescadenante (ZQD) y el centro emético del cerebro. Las sustancias emetogénicas pueden alcanzar la ZQD a través de la sangre o el líquido cefalorraquídeo. Las náuseas y los vómitos puede ser una combinación de neurotramisores.

La respuesta de los centros cerebrales superiores frente a estímulos visuales y olfatorios puede producir náuseas y vómitos. Las vías vestibulares influidas por el movimiento también pueden contribuir tras la administración de quimioterapia.

Las encefalinas y los opiáceos, como la morfina, dan lugar a una liberación de dopamina a través de su interacción con un receptor opiáceo específico que puede estar implicado en la estimulación de dichas náuseas y vómitos. Los antimiméticos pueden disminuir o impedir la aparición de náuseas y vómitos a través de mecanismos diferentes o múltiples.

Los elementos esenciales en la prescripción de antimiméticos son los siguientes:

- 1.-Administración de antimiméticos con una pauta mantenida. Es esencial la administración de un tratamiento antimimético con una pauta mantenida de forma sistemática debido a que es muy posible que aparezcan náuseas y vómitos.
- 2.-Tratamiento antimimético agresivo en los pacientes nuevos. Todos los pacientes que reciben quimioterapia emetógena por primera vez deben ser tratados de forma agresiva con antimiméticos. Su respuesta o la aparición de efectos adversos influirá sobre las estrategias terapéuticas futuras.

La duración del tratamiento dependerá del momento para la aparición de náuseas y vómitos. Los pacientes refractarios pueden beneficiarse de tratamientos de sedación y de una cuidadosa vigilancia durante su ingreso hospitalario al administrar los ciclos de quimioterapia.

TRATAMIENTO ANTIMIMETICO PARA LOS AGENTES ANTINEOPLASICOS ESPECIFICOS

Cisplatino las primeras 24 horas. El cisplatino es uno de los fármacos antineoplásicos con mayor potencialidad emetógena. Casi todos los pacientes que reciben cisplatino presentan náuseas y vómitos, si no reciben una protección antimimética. Los regímenes de combinación de metoclopramida más dexametasona han sido especialmente eficaces.

Ciclofosfamida, Dexorubicina o ambas. Los regímenes quimioterápicos sin ciclofosfamida producen con frecuencia náuseas al cabo de varias horas después de la administración de estos fármacos. A menudo es eficaz un régimen antimimético agresivo con metoclopramida más un glucocorticoide.

Decarbacina. Es un agente muy emetógeno evita las náuseas aproximadamente en la mitad de los pacientes que reciben este fármaco.

Citarabina a dosis elevadas. Se puede obtener una prevención completa de las náuseas y los vómitos en el 50% de los pacientes, tras la primera dosis de citarabina.

TRATAMIENTO ANTIMIMETICO MEDIANTE VENOCLISIS

La administración de antimiméticos mediante venoclisis prolongada suele ser eficaz para prevenir las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. Cuando es necesaria una concentración plasmática específica de fármaco antimimético, la venoclisis de este fármaco constituye la mejor forma para activar y mantener esta concentración.

Glucocorticoides como antimiméticos. El tratamiento antimimético glucocorticoideo administrado en forma aislada no constituye el régimen óptimo para los pacientes a los que se administra fármacos muy emetógenos.

Benzodiazepinas como coadyuvantes al tratamiento antiemético. Las benzodiazepinas tienen poco o ningún efecto antiemético por sí mismas. Sus principales efectos son sedantes, hipnóticos, miorelajantes y amnésicos. El Loracepam como fármaco auxiliar en los regímenes de metoclopramida-dexametasona, disminuye el nivel de ansiedad que se asocia con la administración de quimioterapia.

ESTOMATITIS Y MUCOSITIS

La estomatitis es una respuesta inflamatoria de la mucosa bucal y de las estructuras intrabucales tras la administración de fármacos citotóxicos. La estomatitis es una complicación de la quimioterapia que está relacionada tanto con el fármaco como con la dosis.

Los pacientes que se someten a quimioterapia de inducción en el tratamiento de la leucemia aguda, o como régimen de preparación antes del trasplante de la médula ósea son los que desarrollan estomatitis con mayor frecuencia. Algunos fármacos, como el fluorouracilo, causan estomatitis con mucha más frecuencia que otros.

Entre los signos más precoces de la estomatitis destacan el eritema y el edema leve en la mucosa bucal, la lengua o ambas. Esta inflamación generalizada puede evolucionar hacia la aparición de ulceraciones dolorosas e infecciones secundarias.

La estomatitis puede dar lugar a complicaciones como desnutrición (es decir, produce dolor al comer), deshidratación (aparición del dolor en la deglución impide toda ingesta por vía oral), hemorragia (que puede ser secundaria a trombocitopenia), infección y solicitud de interrupción del tratamiento.

El tratamiento de la estomatitis consiste en una buena higiene bucal y analgésicos. En los pacientes con estomatitis de grado moderado o importante puede ser necesaria una disminución en la dosis del agente quimioterápico.

ALOPECIA

Los fármacos antineoplásicos administrados solos o en combinación producen a menudo una pérdida importante del cuero cabelludo. Con frecuencia es la complicación que más trastornos psicológicos produce en los pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica.

A menudo aparece al cabo de unos pocos días. Y alcanza su nivel máximo aproximadamente a las 2 a 3 semanas después del inicio de la quimioterapia. La pérdida del cabello es dependiente del fármaco utilizado y de la dosis administrada. Las antraciclina, la ciclofosfamida y la vincristina con frecuencia producen alopecia.

El enfriamiento del cuero cabelludo durante 30 a 60 minutos durante y después del tratamiento puede disminuir la pérdida del cabello.

EFFECTOS SOBRE EL APARATO REPRODUCTOR

Las alteraciones en el ciclo menstrual en las mujeres, y la azoospermia en los varones, con elevación en los niveles séricos de hormona estimulante de los folículos (FSH) son efectos adversos relativamente frecuentes de la quimioterapia. Estos efectos aparecen con mayor frecuencia al administrar agentes alquilantes, y en pacientes que reciben tratamiento muy intensivo. Los varones con enfermedad de Hodgkin que reciben (mecloretamina, oncovin, procarbina prednisona) durante 12 meses o más presentan azoospermia en casi el 100% de los casos. La disfunción ovárica en las mujeres es variable y parece estar relacionada con la edad a la que se inicia el tratamiento, los fármacos específicos administrados, la dosis de los fármacos y la administración o no de radioterapia simultánea por debajo del diafragma. La recuperación completa de la espermatogénesis es menos probable en los pacientes con más de 30 años de edad que reciben quimioterapia intensiva y radioterapia por debajo del diafragma.

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

En caso de que se llene estos requisitos el cáncer es curable.

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

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

Es comprensible que si un caso es "curable", el esfuerzo terapéutico puede y debe ser fundamentalmente conservador y prudente.

Y esto es verdad para cualquiera de las ramas con las que actualmente se cuenta para tratar el cáncer, a saber:

- Cirugía
- Radiación
- Quimioterapia
- Termoderapia
- Radiación-inmunosupresión
- Hipertermia

TIPOS DE TRATAMIENTO

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

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

La cirugía como tratamiento antiguo debe hacerse como técnica atraumática y dentro de límites anatómicos preestablecidos.

La cirugía de los tumores es diferente según se trate de neoplasia benigna o de cáncer. En los tumores bastará la simple extirpación que deberá ser completa y en una sola pieza, no requiriendo márgenes tridimensionales, en contados casos y cuando las condiciones topográficas así lo exijan, podrá extirparse en forma fragmentaria, pero no completa. Si existe cápsula deberá quitarse ésta en su totalidad, a fin de evitar recidivas.

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

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

De índole curativa, que tiene por objeto la extirpación del tejido neoplásico.

La extirpación parcial, que se usa fundamentalmente con fines paliativos.

La que tiene por objeto corregir obstrucciones, preferentemente en las vías respiratorias (traqueotomía, gastrostomía), y de tránsito como las derivaciones de anastomosis urinarias y digestivas.

La cirugía supresiva endocrina con efectos antitumorales, que esta representada por la castración, la extirpación de las suprarrenales, la hipofisectomía.

La que se dirige no contra el tumor sino contra sus manifestaciones dolorosas, fundamentalmente seccionando vías nerviosas (risotomía etc) o las fibras de asociación dentro del cerebro mismo (lobotomía, topectomías).

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

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

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

-El tipo de neoplasia maligna

-Su extensión topográfica esto es si se trata dl tumor primario o ya existen metástasis.

-el estado general del enfermo

-La magnitud del riesgo quirúrgico

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

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

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

En ocasiones cuando no puede hacerse en un solo tiempo operativo la extirpación en bloqueo con las metástasis ganglionares o estas aparezcan posteriormente al acto quirúrgico podrá realizarse dicha extirpación ganglionar local, pero es evidente que las linfogangliotomías como operaciones únicas no deben efectuarse sino hasta que el tumor

primario haya sido controlado por la cirugía o por las radiaciones. Debe recordarse el hecho de que puede haber metástasis no palpables y que en otra parte, el que se palpen ganglios duros no indica necesariamente la presencia en ellos de metástasis cancerosas.

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

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

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

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

CARACTERÍSTICAS DE LA CIRUGÍA ONCOLÓGICA

- 1.-Extirpación con margen tridimensional.
- 2.-Extirpación en bloque tanto del tumor primario como sus metástasis locoregionales del primer foco.
- 3.-Ser diseccante por sección y no por disección roma, así como ser atraumático sobre todo en lo que se refiere al manejo del tumor maligno o del órgano no portador de este.
- 4.-Hacer la recesión especialmente en el caso de metástasis ganglionares, hasta los límites anatómicos correspondientes.
- 5.-Ser primordialmente mutilante dejando la reconstrucción en un segundo plano tanto en importancia como en el tiempo.

IV.1. RADIOTERAPIA

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

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

El efecto terapéutico de las radiaciones en el cáncer se debe a la transformación de la energía física a química, produciéndose modificaciones celulares que pueden llegar, pasando por disminución de la vitalidad hasta la muerte de las células. Esto ocurre principalmente por acción sobre los núcleos, en los cuales impide la iniciación o el progreso de la reproducción. Estos efectos se producen en las células normales como en las cancerosas, pero en éstas últimas son mucho mayores, además de los efectos locales existen otros regionales y a distancia y aún generales motivados por la aparición del procedimiento.

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

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

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

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

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

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

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

- 1.- Tumores muy radiosensibles: carcinoma embrionario del testículo y tumores derivados de los tejidos hematopoyéticos, mieloma y leucemia.
- 2.- Tumores moderadamente radiosensibles: carcinoma de células basales, carcinoma de tejido indiferenciado de todos los tejidos.
- 3.- Tumores radioresistentes: fibrosarcoma, sarcoma osteógeno, melanocarcinoma y la mayor parte de los carcinomas glandulares.

PROCEDIMIENTOS DE RADIOTERAPIA (UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE CANCER)

Curiterapia (radiumterapia)

Telecuriterapia (bomba de radium)

Telecobaltoterapia (bomba de cobalto) en el que se emplea el radio isótopo Co. 60 a distancia.

Roetgenerapia que puede ser: Superficial (de contacto)

Media (de 50 a 150kv)

Profunda (de 150 a 400kv)

Supervoltaje (arriba de 400kv)

Hay un número considerable de factores anatómoclínicos que tienen influencia en la respuesta del cáncer a la radiación.

Localmente son de gran importancia la vascularización de los tejidos y las infecciones y necrosis que frecuentemente complican el cáncer, de las cuales hablaremos ampliamente más adelante.

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

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

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

En lo que hace la cirugía del dolor su realización corresponde al neurocirujano quien trabaja en colaboración con el oncólogo antes de efectuarla deberá valorarse al tiempo probable de supervivencia del enfermo, su estado general, emocional y de ambiente (familiar, etc.), así como la posibilidad de que el dolor sea controlado por procedimientos no operativos o por lo menos, no cruentos (bloqueos nerviosos, inyecciones tronculares, etc.)

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

IRRADIACIÓN DE TUMORES Y TEJIDOS CANCEROSOS

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

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

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

La acción radioactiva directa ataca a las macromoléculas de las proteínas.

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

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

QUIMIOTERAPIA

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

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

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

El descubrimiento de agentes químicos de acción sistémica con determinado grado de selectividad celular histórica, ha suministrado al médico un medio terapéutico que bien seleccionado y cuidadosamente manejado constituye el tratamiento de importantes neoplasias.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MITOSIS

ADN=ADN ARMm Proteínas

Esta figura nos muestra que en cada de estas etapas metabólicas, los citostáticos pueden actuar bloqueando o falscando la síntesis protéica del DNA mensajero anómalo bloqueando la síntesis de este y bloqueando la síntesis del DNA atacando el DNA cromosómico o impidiendo el proceso mecánico de la mitosis

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

COMPUESTOS UTILIZADOS EN QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

1.-AGENTES QUE ACTUAN SOBRE EL DNA CROMOSOMICO

AGENTES ALQUILANTES

Los agentes alquilantes utilizados en la terapéutica forman varios grupos

a) MOSTAZA NITROGENADA

Posee un radical N bis (cloroetilamina) reactivo.

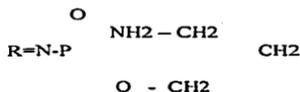


R-N



R es un grupo viable que permite obtener, mediante síntesis, alquilantes que posee distintas propiedades farmacológicas. De este modo se han podido obtener los siguientes productos: Mecloretamina (Caryolysine): $\text{R}=\text{CH}_3$, este compuesto es totalmente labil en solución acuosa lo que implica la necesidad de inyectarlo inmediatamente una vez preparada la solución.

Ciclofosfamida (Endosan):



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

Paradichlorotilaminofenilalanina (Melfalán), donde R0 fenilalanina, este producto es uno de los mejores tratamientos del mieloma.

Acido parabiscloretil-N fenilbutírico (Clorambucil; Cloramínofene):



Constituye el mejor tratamiento de la leucemia linfática crónica. Se han sintetizado otras mostazas nitrogenadas, pero son mucho menos utilizadas.

b) ALQUILANTES CON RADICAL ETILENIMICO

Estos compuestos poseen radical alquilo en forma:



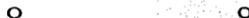
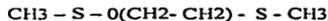
En la práctica se distinguen principalmente dos drogas activas:

La tritilenmelanina (TEM): Es principalmente activa en los linfomas malignos (enfermedad de Hodkin y linfomas Hodkinianos).

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

c) ESTERES SULFONICOS

El más utilizado es el Busulfán



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

c) ALQUILNITROSUREAS

El grupo que las define es - N -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NO

Se utilizan principalmente dos compuestos de este tipo:
1,3-bis (cloroacetil) nitrosurea (BCNU).

O

CL - CH₂ - CH₂ - N - C - NH - CH₂ - CG₂ - Cl

NO

Cloroetilciclohexilnitrosurea (CCNU)

O

Cl - CH₂ - CH₂ - N - C - NH - CH

NO

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

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

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

MODO DE ACCION DE LOS AGENTES ALQUILANTES

El blanco principal de los alquilantes son los ácidos nucleicos se fijan fundamentalmente a nivel de la guanina en posición 7.

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

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

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

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

2.-AGENTES QUE BLOQUEAN LA SÍNTESIS DE ACIDOS NUCLEICOS: ANÁLOGOS ESTRUCTURALES.

La estructura de estos compuestos de síntesis asemeja a la de los metabolitos naturales de la célula. El resultado puede ser la inhibición de una reacción necesaria para la síntesis de los ácidos nucleicos que se encuentran en ese momento modificados por el sustrato fraudulento.

Citaremos a los análogos del ácido fólico:

Análogos de las bases puricas pirimidicas de sus precursores y de los nucleótidos correspondientes.

ANÁLOGOS DEL ACIDO FOLICO

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

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

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

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

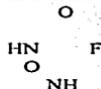
En razón de la inhibición preponderante de la síntesis del DNA, el MTX actúa fundamentalmente en fase S. Sin embargo la acción de la droga parece ser autolimitante cuando está en contacto con una población celular disminuye el flujo de entrada de las células en S y en consecuencia su propia eficacia.

La resistencia del methotrexate es relativa pudiendo a veces ser vencida con la administración de dosis muy altas, cuya toxicidad es limitada mediante la administración ulterior de ácido folínico. La permeabilidad de la membrana al NXT, parece poder aumentarse por la administración previa de vincristina, realizando una verdadera potenciación farmacológica de los efectos del MTX.

ANÁLOGOS DE LAS BASES PIRIMIDINICAS Y DE LOS NUCLEOTIDOS PIRIMIDINICOS.

Las pirimidinas halogenadas.

El 5-fluoruracilo (5-FU):



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

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

Nucleosidos pirimidinicos halogenados.

Citosina arabinosido (ARA-C):

El azúcar es un resto arabinosido en lugar de la ribosa hallada en la histidina.

Este compuesto se incorpora a dosis débiles hallada en la citidina.

Este compuesto se incorpora a dosis débiles al DNA lo que explica su acción mutagénica. A las dosis altas utilizada en terapéutica el ARA-C inhibe la DNA. Este compuesto es estrictamente S-dependiente, es ligeramente autolimitante.

Otros nucleosidos halogenados como la ludR y la BudR, son utilizados principalmente en quimioterapia antivirica.

ANÁLOGOS DE LAS BASES PURICAS

SH

N

N

N N
H

6-Mercaptopurina

La 6-mercaptopurina (6-MP) inhibe la síntesis de las purinas por lo menos a dos niveles: por inhibición de la purinosíntesis de novo en su inicio y por inhibición de la conversión del ácido inosínico en ácido adenílico. No parece que el 6-MP se incorpore al seno de los ácidos nucleicos.

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

ANÁLOGOS DE LOS PRECURSORES DE LAS BASES PURICAS.

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

3.- AGENTES QUE BLOQUEAN LA SINTESIS DE RNA: ANTIBIÓTICOS

Actinomicina D: Es un antibiótico obtenido a partir de un streptomyces. Su estructura intacta es necesaria para su actividad, el antibiótico forma enlaces hidrógeno lábiles con el DNA.

La Actinomicina D inhibe la transcripción del DNA en RNA, esta última acción se observa para dosis débiles del producto, cuando la inhibición de la síntesis del DNA es despreciable. In vivo a la dosis terapéuticas la acción citotóxica del producto deriva la inhibición de la síntesis del DNA. El RNA ribosómico parece ser el más afectado. El antibiótico es activo sobre la células en G1, S y G2.

Daunorrubidomicina (DRB) y Adriamicina (ADR):

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

Estos compuestos al igual que la actinomicina D, se fijan casi selectivamente a nivel del DNA y parecen intercalarse entre dos bases adyacentes sobre el mismos anillo del DNA.

Estos compuestos parecen formar enlaces suplementarios entre los anillos complementarios del DNA. La citotoxicidad de los mismos se debe a una inhibición d la replicación del DNA y de la transcripción DNA dependiente a RNA. Inhiben igualmente la mitosis por un mecanismo desconocido.

Por todo ello, estas drogas actúan en todas las fases del ciclo de división celular (drogas ciclodependientes), hay que destacar la toxicidad miocardia de estos productos que se expresa como insuficiencias cardiacas agudas que pueden sr irreversibles. Esta toxicidad se correlaciona con la dosis total administrada.

OTROS ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES

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

LAS BLEOMICINAS: su estructura no se conoce completamente, se trata de un grupo de antibióticos que difieren por ciertos radicales. Provocan rupturas de los filamentos del DNA, que son rápidamente reparadas por sistemas enzimáticos específicos de las célula hematopoyéticas, por lo cual Bleomicina no es tóxica para ellas, se elimina por la piel y los pulmones. Es activo sobre el epiteloma espinocelular y tiene una toxicidad electiva sobre la piel (engrosamiento de os pliegues) y sobre el pulmón (riesgo de fibrosis irreversible).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV.2. BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Barker B, Barker G, Gier R, ORAL MANAGEMENT OF THE CANCER PATIENT. Kansas City, University of Kansas City Missouri, Oncology Education, 1984.
- 2.-American Cancer Society. CANCER FACTS AND FIGURES. CA, 39:12-3 1989.
- 3.-Eliers J, Berger AM, Petersen MC: DEVELOPMENT, TRSTING, AND APLICATION OF THE ORAL ASSESSMENT GUIDE. Oncol Nurs Forum, 15:325-330,1988.
- 4.-Gorlin, Godman, PATOLOGIA ORAL DE THOMA, Madrid España, 1983.
- 5.-Guyton, TRATADO DE FISIOLÓGÍA MEDICA, Editorial Interamericana, 6edición,México, 1985.
- 6.-Hussain: THE ROLE OF INFECTION THE MORBIDITY AND MORALITY OF PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER UNDERGOING MULTIMODALITY THERAPY. Cancer, 67:716-721,1991.
- 7.-Robins, S.L.: PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL., México D.F., 1997.
- 8.-Rodu B, Gockerman JP:ORAL MANIFESTATION OF THE CRONIC GRAFT-VERSUS HOST REACTION. J Am Med Assoc, 249:504-507, 1983.
- 9.-Pizzo P., Coomers J., Cotton D.:APPROACHING THE CONTROVERSIES IN ANTIBACTERIAL MANAGEMENT OF CANCER PATIENTS. American Journal of Medicine, 76:436-449, 1984.

- 10.-Peterson de : DENTAL CARE OF THE CANCER PATIENT. Comped Contin Educ Dent, 4(2): 115-120, 1983.
- 11.-Osthega y: PREVENTING AND TREATING CANCER CHEMOTHERAPY'S ORAL COMPLICATIONS. Nursing, 80 10(8):47-52,1980.
- 12.-Rubin E. John L Farber: PATOLOGIA, México D.F., pp. 131-179,1990.
- 13.- Shafer, WG., Hine MK, Levy BM: TRATADO DE PATOLOGIA BUCAL, Editorial Interamerica. México D:F:, 1987.
- 14.- Silverman S: CANCER. New York, American Cancer Society. 1961.
- 15.- Silverman S: ORAL CANCER. New York, American Cancer Society, 1981.
- 16.- Silverman S Jr, Gorsky M: TOBACCO USAGE IN PATIENT WITH HEAD AND NECK CARCINOMAS. JADA, 106:33-5, 1983.
- 17.- Silverman S Jr: EARLY DIAGNOSIS OF ORAL CANCER. Cancer, 62:1796-9. 1988.
- 18.-Sonis ST, Sonis AL, Liberman A: ORAL COMPLICATIONS IN PATIENTS RECEIVING TREATMENT FOR OTHER THAN OF THE HEAD AND NECK. J Am Dent Assoc, 97(3):468-472, 1983.
- 19.- Surveilace: EPIDEMIOLOGY AND RESLT PROGRAM (SEER) BETHESDA, MD: National Cancer Institute, 1973-84 (computer tape).
- 20.-Taperman BS, Fitzpatrick PJ: SECOND RESPIRATORY AND UPPER DIGESTIVE TRACT CANCERS AFTER ORAL CANCER. Lancet, 2:547, 1981.
- 21.-Toth BS, Fleming TJ: ORAL/DENTAL CONSIDERATIONS FOR PEDIATRIC PATIENTS RECEIVIND ANTICANCER TREATAMENT. J Missouri Dent Assoc. 63(3):33-37, 1983.
- 22.-Toth BB, Frame RT: DENTAL ONCOLOGY: THE MANAGEMENT OF DISEASE AND TREATAMENT-RELATED ORAL/DENTAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH CHEMOTERAPY. Curr Prob Cancer, 7(10):7-35, 1983.
- 23.-Wescott WB, Starcke EN, Shannon IL: CHMICAL PROTECTION AGAINST POST-IRRADATION DENTAL CARIES. Oral Surg, 40:709, 1975.
- 24.-Williams LT, O'Dwyer JL: GUIDELINESS FOR ORAL HYGIENE DENTURE CARE, AND NUTRITION IN PATIENTS WITH ORAL COMPLICATION. IN ORAL COMPLICATION OF CANCER CHEMOTERAPY. Boston:Nijhoff, pp. 151-168, 1983.

25. Wynder El Mushinski MH, Spivak JC: TOBACCO AND ALCOHOL
CONSUPTION IN RELATION TO THE DEVELOPMENT OF
MULTIPLE PRIMARY CANCERS: *Cancers*, 40:1872,1977.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN