

FG UD 5. LAS ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

I. LAS ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

II. NEOPLASIAS

1. CONCEPTO DE NEOPLASIA Ó TUMOR

2. TÉRMINOS RELACIONADOS CON LAS NEOPLASIAS: DISPLASIA Y NEOPLASIA IN SITU

3. NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS. CARACTERÍSTICAS

4. NOMENCLATURA DE LAS NEOPLASIAS

III. NEOPLASIAS MALIGNAS

1. BASE MOLECULAR

1.1. TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA

1.2. PROGRESIÓN

1.3. MECANISMOS DE ONCOGÉNESIS. ALTERACIONES ESENCIALES DE LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA

2. AGENTES CARCINÓGENOS

3. MANIFESTACIONES

3.1. MANIFESTACIONES INESPECÍFICAS

3.2. MANIFESTACIONES POR INVASIÓN TUMORAL

3.3. SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

4. DIAGNÓSTICO

4.1. MÉTODOS

4.2. GRADACIÓN Y ESTADÍOS

5. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

6. EPIDEMIOLOGÍA

I. LAS ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Son un grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier órgano ó tejido y que tienen una gran importancia que radica en que las **Neoplasias malignas ó cáncer**, son la **segunda causa de mortalidad**, después de las enfermedades cardiovasculares.

La **Oncología** es la especialidad médica que estudia y trata las Neoplasias ó Tumores. Se especializa en el análisis y el tratamiento de tumores, tanto benignos como malignos. El concepto tiene su origen en la lengua griega y está compuesto por los vocablos *onkos* (traducido como “masa”, “tumor”) y *logos* (“estudio”)

II. NEOPLASIAS

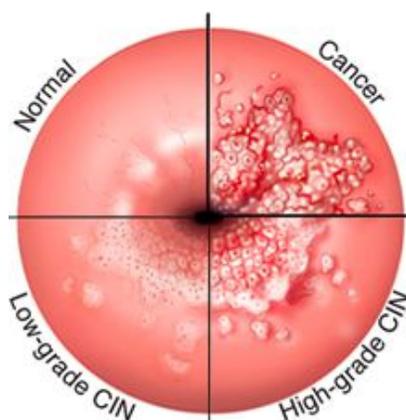
El término Tumor ó tumoración de forma general es un aumento de tamaño localizado. Las causas básicas que producen su aparición son variadas: hematoma, inflamación, nódulo reumatoide, callo de fractura, malformación o una **neoplasia**. Por tanto una neoplasia es una de las causas de aparición de un tumor, pero en el contexto de las neoplasias, en oncología, se emplean como sinónimos.

1. CONCEPTO DE NEOPLASIA: Neoplasia ó Tumor es una **masa anormal de tejido constituido por células que proliferan con un crecimiento excesivo, sin control ó autónomo y desordenado** respecto al tejido normal y que persiste después de cesar los estímulos que causaron el cambio.

Neoplasia etimológicamente procede de “Neo”, nuevo y “plasia” derivado del verbo *πλάσσω* "pláσso", formar, es Neoformación, nueva formación ó desarrollo de células.

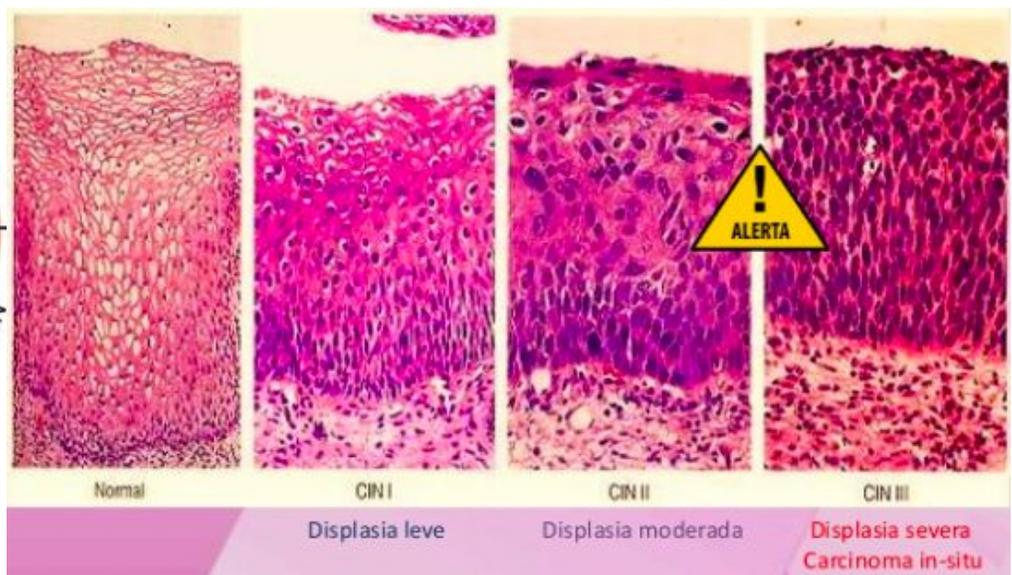
2. TÉRMINOS RELACIONADOS CON LAS NEOPLASIAS.

El término displasia (del griego antiguo *δυσ-* "dys", dificultad, y el sufijo -plasia derivado del verbo *πλάσσω* "pláσso", formar) sería una dificultad ó alteración en la formación celular; hace referencia a una **anormalidad en el aspecto de las células debido a alteraciones en el proceso de maduración** de las mismas. Es una **proliferación desordenada no neoplásica, que afecta a epitelios** (Desaparece la uniformidad de las células individuales y pierden la orientación arquitectural. Hay atipia celular y un índice aumentado de división. Además, su maduración es incompleta). Esto puede ser indicativo de que se encuentran en una fase de evolución temprana hacia la transformación en una neoplasia. Por tanto la displasia puede ser un **cambio preneoplásico o precanceroso**. Hay diversos grados de displasia, leve, moderada e intensa. Ej. *displasia cervical*, en el cuello uterino, varios grados con diferentes denominaciones, su identificación ayuda a la prevención de cáncer.



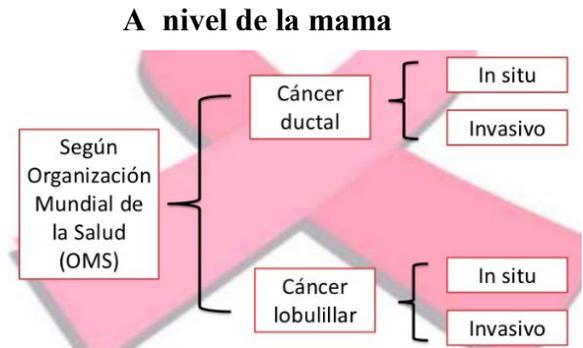
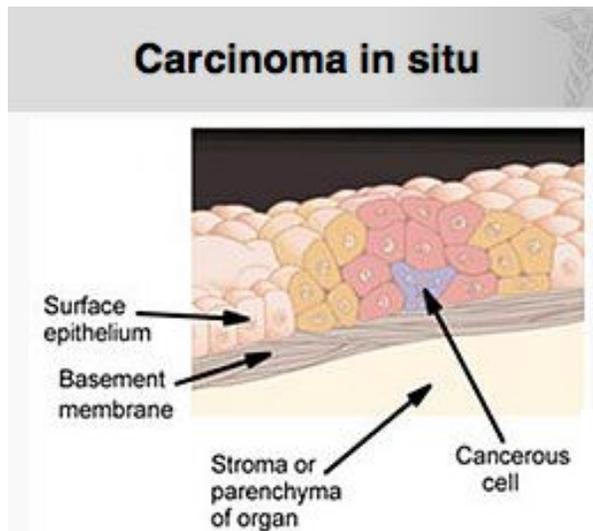
También LSIL
low-grade squamous intraepithelial lesions

También HISL



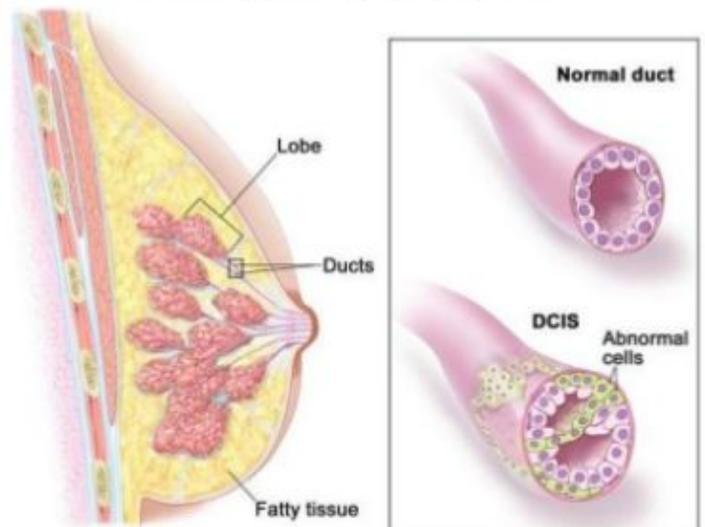
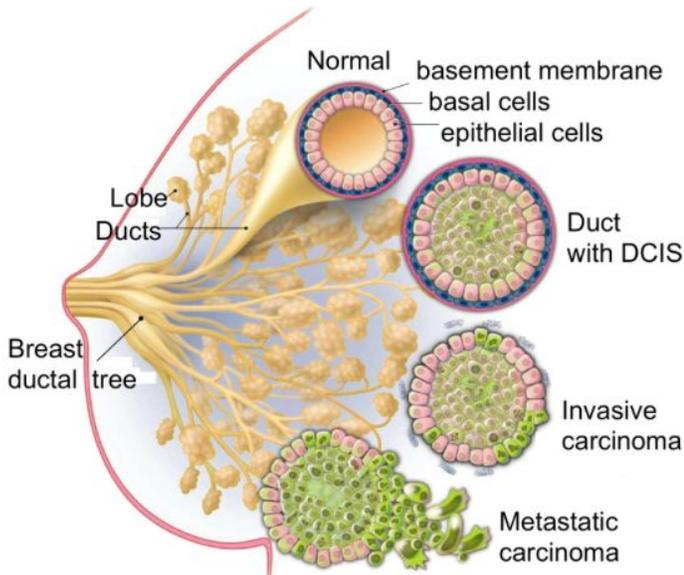
Displasia I, leve equivale a Neoplasia intraepitelial cervical I (NIE, NIC ó CIN I)
 Displasia II, moderada equivale a Neoplasia intraepitelial cervical II (NIE, NIC ó CIN II)
 La displasia III intensa ó severa y el carcinoma in situ son equivalentes a la neoplasia intraepitelial III (NIE, NIC ó CIN III)

Una neoplasia in situ ó carcinoma in situ (también carcinoma intraepitelial) es una neoplasia epitelial con signos citológicos de malignidad (pleomorfismo y actividad mitótica) pero sin carácter invasivo, no hay rotura de la membrana basal. Así, es un carcinoma que no ha roto la membrana basal y por ello no se ha extendido. Las más frecuentes son las neoplasias de epitelio escamoso del cuello uterino y glándula mamaria (Carcinoma lobulillar in situ, derivado de los lóbulos de la glándula mamaria y Carcinoma ductal in situ, derivado de los conductos mamarios).



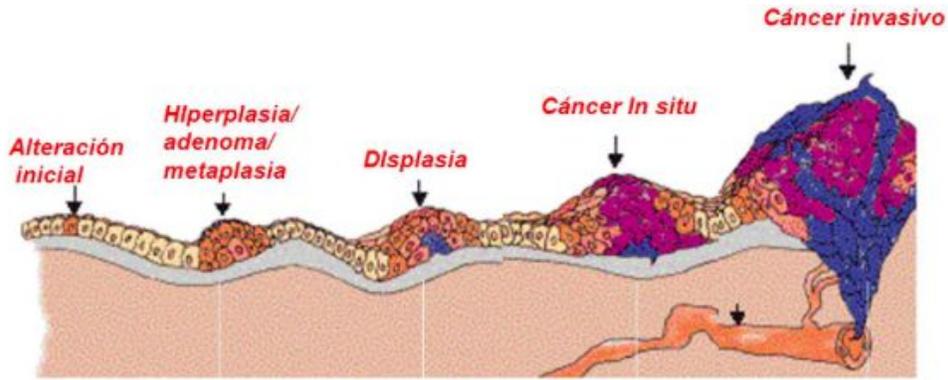
Ductal Carcinoma In Situ (Stage 0 Breast Cancer)

Robert Miller MD
www.aboutcancer.com

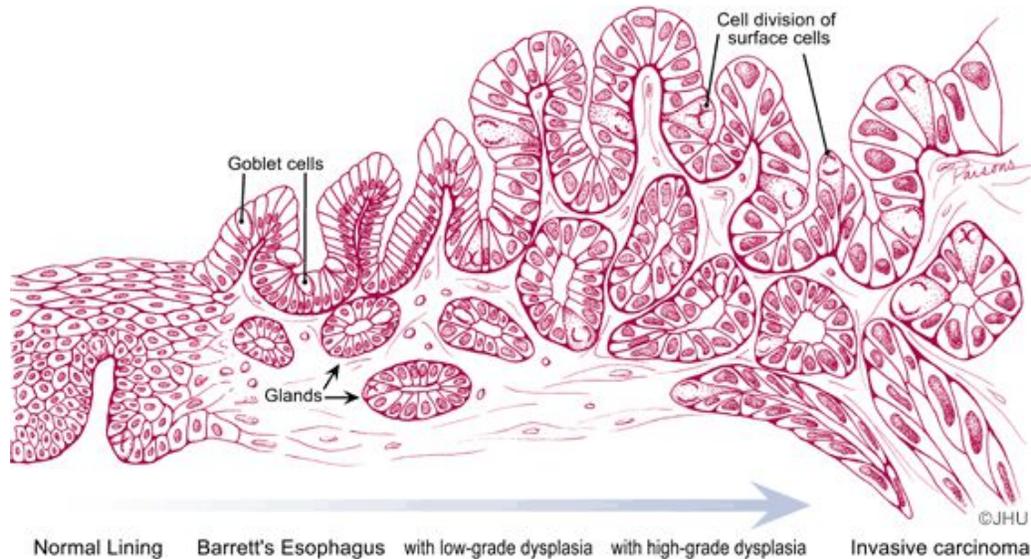


Según estos conceptos, la **displasia** es una lesión precursora y el **carcinoma in situ** es ya una neoplasia, pero circunscrita al epitelio; no ha iniciado la fase invasora. No todas estas lesiones llevan indefectiblemente al cáncer invasor, sin embargo, un porcentaje de ellas puede ir aumentando paulatinamente el grado de **atipia celular**, hasta que llega un momento en que aparecen los caracteres de carcinoma invasivo ó infiltrante.

Ejemplo de secuencia lesión preneoplásica-cáncer



Ejemplo de lesión preneoplásica: la metaplasia del esófago de BARRET



3. NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS. CARACTERÍSTICAS

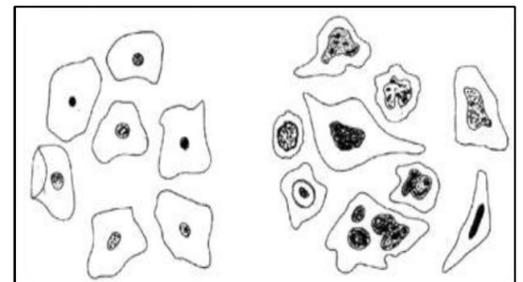
La estructura de las neoplasias se compone de dos zonas:

- **Parénquima:** formado por las células neoplásicas. Determina el comportamiento biológico y el nombre de la neoplasia
- **Estroma:** es un tejido no tumoral cuya formación ha sido inducida por el propio tumor. Sus funciones son la irrigación y el mantenimiento del crecimiento de las células parenquimatosas.

Hay una clasificación esencial por su trascendencia clínica que divide a las Neoplasias en dos categorías: **benignas** y **malignas**. Se acostumbra a dividir **las neoplasias ó los tumores en benignos y malignos (cáncer)**, atendiendo a determinadas características:

- **Grado de diferenciación celular:**

Mientras que los tumores benignos suelen estar bien diferenciados, es decir, sus células conservan una estructura y función similar a las células normales del tejido originario, las neoplasias malignas presentan un amplio espectro de **desdiferenciación celular**. Las células tumorales presentan varios rasgos que traducen una **alteración en la diferenciación** tanto morfológica como funcional. De este modo, aunque las células neoplásicas poseen características morfológicas similares a las células de las que se originan (p. ej., secreción de moco por los adenocarcinomas o de queratina por las células epiteliales), tienen rasgos que las diferencian de las células normales. Ej. pleomorfismo ó variación en forma y tamaño celular, núcleos grandes, nucléolos prominentes, cromatina laxa, mitosis anormales, multinucleación, llegando incluso a la **anaplasia** o **ausencia de diferenciación**.



Por otro lado, las células tumorales difieren de su contrapartida normal en dos características funcionales:

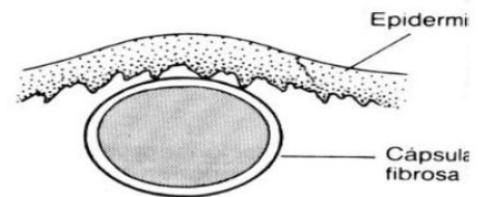
- Un metabolismo peculiar (Efecto Warburg: obtienen la energía preferentemente a base de glucólisis anaerobia, aunque disponen de oxígeno para su utilización a través del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa)
- La síntesis anormal (cuantitativa o cualitativamente) de unas moléculas denominadas marcadores tumorales.

- **Velocidad de crecimiento:** normalmente los tumores malignos crecen más rápidamente que los benignos, y más rápido a mayor grado de dediferenciación. En los malignos el **número de mitosis es muy elevado**.
- **Capacidad de invasión regional y metástasis:** la adquisición por parte de las células tumorales de las capacidades de **invasión regional** y de **implantes a distancia ó metástasis**, es el determinante más claro de su malignidad y del riesgo vital.

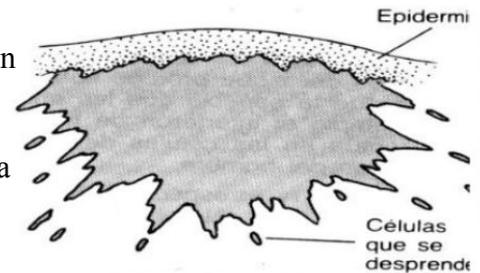
Los tumores benignos carecen de capacidad invasiva, no son infiltrantes en el tejido circundante y a medida que crecen se envuelven en una cápsula fibrosa; así, están delimitados, característica que además facilita su extirpación quirúrgica.

Las neoplasias malignas infiltran y destruyen los tejidos circundantes, a la vez que se diseminan por diversas vías, linfática y/o hematógena, para metastatizar. **Cáncer invasor** es aquel en que la lesión intraepitelial adquiere la capacidad de destruir la membrana basal e invadir el estroma y los vasos.

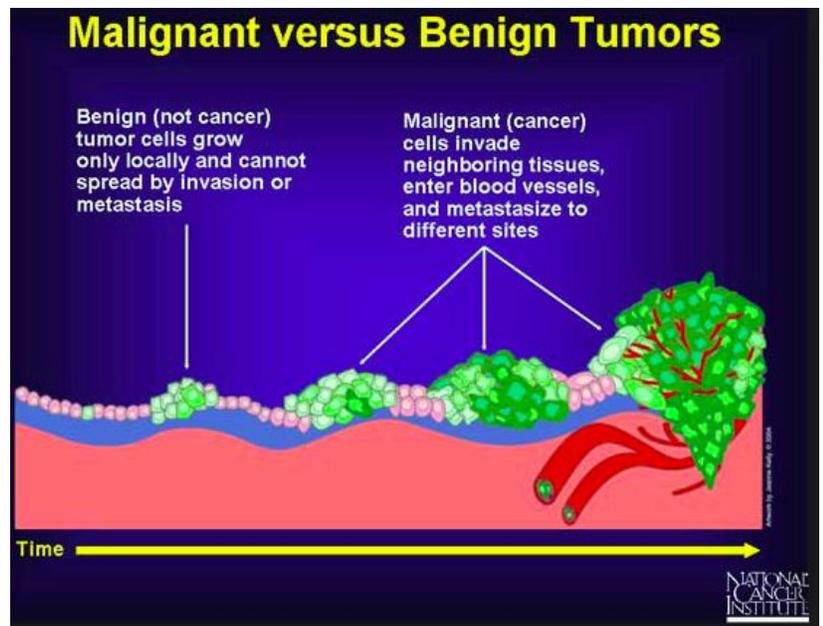
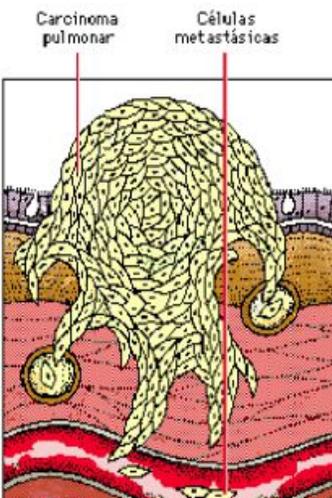
Metástasis es un implante tumoral a distancia, la propagación de un foco canceroso a un órgano ó tejido distinto de aquel en que se inició. El nuevo foco tumoral se forma a partir de células cancerígenas procedentes del tumor inicial que se han diseminado a través de los vasos sanguíneos y/o linfáticos, ó a través de una cavidad como la peritoneal. Todos los tumores malignos pueden metastatizar.



TUMOR BENIGNO
Está envuelto por una cápsula fibrosa y no tiene tendencia invasora. **No es cáncer.**



TUMOR MALIGNO
Invade y destruye tejidos vecinos. Toma el aspecto de las patas de un cangrejo (cáncer significa cangrejo en latín), de allí su nombre. **Es cáncer.**



Diferencias entre tumores benignos y malignos

	Tumores benignos	Tumores malignos
Características estructurales	Similares a las de las células de las que proceden	Diferentes a las de las células de las que proceden
Diferenciación	Bien diferenciados	Mal diferenciados
Modo de crecimiento		
Expansivo	Sí	Sí
Infiltrante	No	Sí
Desplazamiento/Encapsulación	Sí	No
Ritmo de crecimiento	Lento	Lento
Mitosis	Escasas	Múltiples
Consecuencias clínicas		
Secreción de sustancias	Sí	Sí
Complicaciones locales	Sí	Sí
Complicaciones sistémicas		
Caquexia	No	Sí
Síndromes paraneoplásicos	Posibles	Posibles
Metástasis	No	Sí

4. NOMENCLATURA DE LAS NEOPLASIAS

Neoplasias benignas: se denominan añadiendo el sufijo –oma al tejido de origen

- CÉLULA/ TEJIDO DE ORIGEN + “OMA”

Por ejemplo:

Del tejido conjuntivo:

- LIPOMA: Tumor benigno en el tejido adiposo
- CONDROMA: Tumor benigno en tejido cartilaginoso
- OSTEOMA: Tumor benigno en el tejido óseo.
- FIBROMA: Tumor benigno en tejido fibroso

Del tejido epitelial:

- ADENOMA: neoplasias epiteliales benignas que producen patrones glandulares o que derivan de glándulas.
- PAPILOMA: aquellas que se ven sobre cualquier superficie (piel y mucosas) ☐ y produce papilas ☐ (imagen micro y macroscópicamente digitiforme) Por ejemplo, una verruga
(Pólipo: tumor que se proyecta sobre una superficie mucosa y son generalmente benignos. Localización frecuente en intestino, útero, vejiga)
- CISTOADENOMA: masa quística hueca. Los cistoadenomas son muy frecuentes en el ovario. En el interior de los quistes es frecuente la presencia de líquido, bien seroso o bien mucoso. ☐

Nomenclatura de algunos tumores benignos

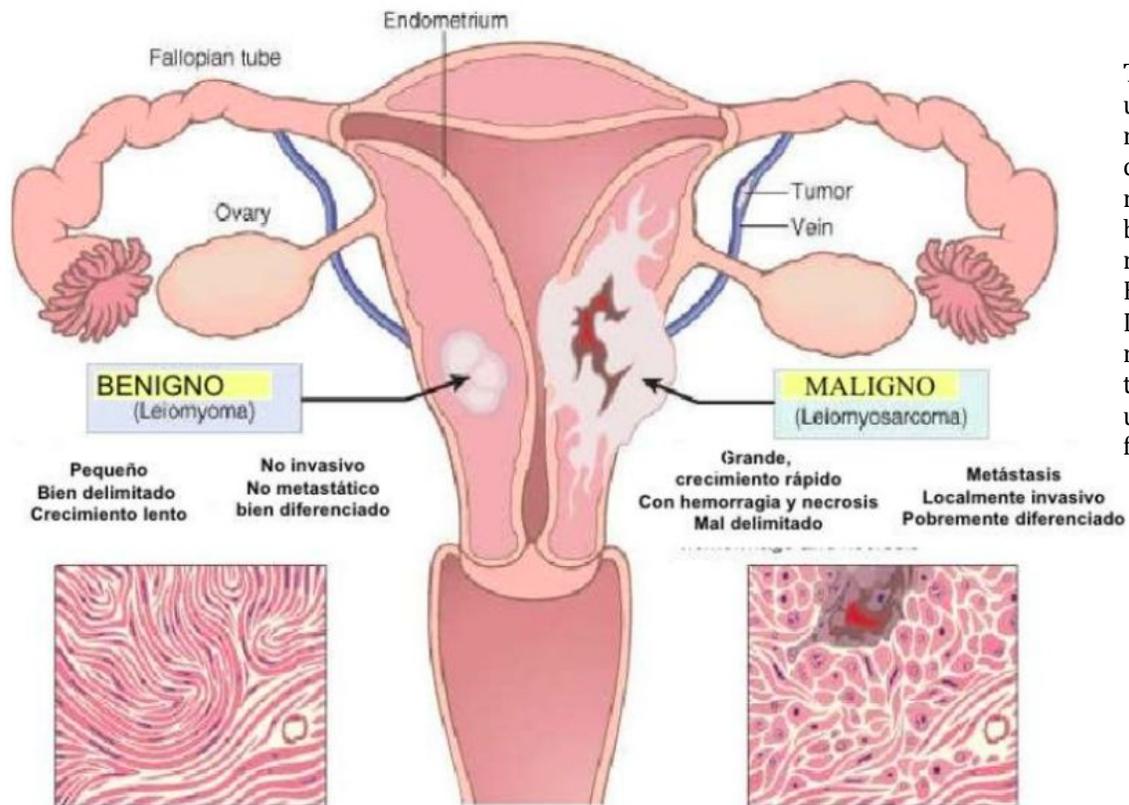
Tumor benigno	Tejido
Fibroma	Tejido conjuntivo fibroso
Mixoma	Tejido conjuntivo laxo
Lipoma	Tejido adiposo
Condroma	Tejido cartilaginoso
Osteoma	Tejido óseo
Hemangioma	Vasos sanguíneos
Linfangioma	Vasos linfáticos
Meningioma	Meninges
Tumor glómico	Tejido nervioso de sostén
Leiomioma	Tejido muscular liso
Rabdomioma	Tejido muscular estriado
Papiloma	Tejido epitelial, formando papilas
Adenoma	Tejido glandular
Teratoma	Células totipotentes
Nevus	Melanocitos

Neoplasias malignas: los dos grandes tipos de neoplasias malignas son

los CARCINOMAS: si derivan de tejido epitelial

los SARCOMAS: si derivan de tejido conjuntivo.

- Los CARCINOMAS suelen subclasificarse según su tipo de diferenciación en escamosos (si forman queratina) y adenocarcinomas (si forman estructuras glandulares o fabrican mucina)
- Los SARCOMAS se subclasifican a partir del tipo de diferenciación en fibrosarcomas (tejido fibroso), liposarcomas (tejido adiposo), condrosarcomas (tejido cartilaginoso), osteosarcomas (tejido óseo), rabdomiosarcomas (músculo estriado) y leiomiosarcomas (músculo liso).



Tumores uterinos (del miometrio ó capa muscular) benigno y maligno. El benigno, Leiomioma ó mioma, es el tumor uterino más frecuente

Algunos tipos de neoplasias frecuentes reciben denominaciones particulares; por ejemplo, los *linfomas* y las *leucemias* derivan de células linfoides o mieloides con expresión tisular o sanguínea, respectivamente, o los *gliomas* (*astrocitoma*, *ependimoma*, *oligodendroglioma*) derivados de células de soporte en el SNC.

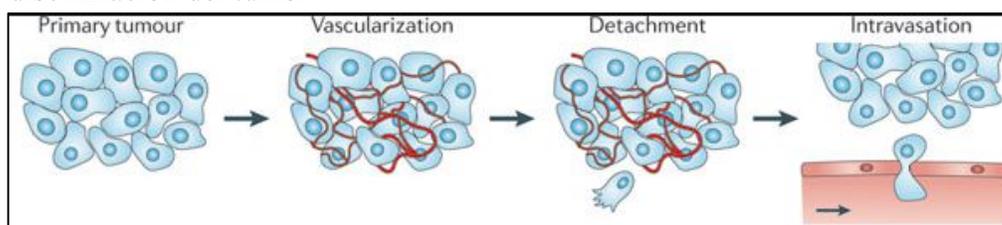
La denominación de algunos tumores malignos a veces no cumple las reglas anteriores y se les aplica la terminación –oma: Melanomas, Mesoteliomas, Seminomas, Mieloma (Tumor maligno de células plasmáticas) etc.

Existen algunas lesiones que se denominan con el sufijo –OMA y no son neoplásicas: Granuloma (tipo de lesión inflamatoria crónica), Glaucoma (Patología oftalmológica con aumento de la Presión intraocular), Ateroma.

III. NEOPLASIAS MALIGNAS

Las principales características anatómo-patológicas de los tumores malignos son:

- **Contienen vasos sanguíneos anormales**, ya que los tumores malignos tienen capacidad de **angiogénesis**, es decir, de crear nuevos vasos sanguíneos ó neovascularización para la irrigación del tumor. La importancia de la angiogénesis en un tumor va más allá del simple aporte de las sustancias necesarias para su crecimiento, ya que también es necesaria para que el tumor metastatice por vía hematógena.
- **Existe poca adherencia celular.** Hay una **pérdida de moléculas de adhesión** celular lo cual facilita la diseminación. Para que las células tumorales puedan invadir los tejidos deben, en primer lugar, separarse unas de otras y de su entorno.
- **Hay poca matriz extracelular.** Las células tumorales además, producen enzimas proteolíticas (**proteasas**) que degradan la MEC, esto favorece la expansión y diseminación del tumor



1. BASE MOLECULAR DEL CÁNCER

1. 1. TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA

1. 2. PROGRESIÓN DEL CÁNCER

1.1 TRANSFORMACIÓN NEOPLÁSICA

El primer paso en el desarrollo del cáncer o **carcinogénesis**, es la **transformación neoplásica** de una célula debido a una **alteración en su material genético** que origina la proliferación excesiva y descontrolada (autónoma) tanto de la célula afectada como de las células que derivan de ella (clon neoplásico);

Aunque el defecto genético más relevante en la carcinogénesis es una **mutación**, también intervienen **cambios epigenéticos**, que son aquellas alteraciones heredables en la expresión genética que no se deben a modificaciones en la secuencia de nucleótidos; los más representativos en el cáncer son los cambios en el **grado de metilación del ADN** (global o en determinadas regiones del genoma), lo cual puede provocar represión o activación en la expresión de determinados genes.

Mecanismo de Transformación neoplásica.

En la base de la carcinogénesis subyace un **daño genético o mutación no letal**. Es decir, que para que una alteración genética tenga efecto en la carcinogénesis, no debe inducir la muerte celular, tampoco ser contrarrestada por los mecanismos de reparación del ADN ni por los que intervienen en el control del ciclo celular, pues en ambos casos no se produciría la transformación neoplásica.

La mutación ó alteración puede darse en cuatro tipos de genes reguladores:

- A. Genes promotores del crecimiento ó protooncogenes
- B. Genes supresores de tumores, inhibidores del crecimiento ó proliferación celular
- C. Genes reguladores de apoptosis
- D. Genes reparadores del ADN
 - También puede haber Genes implicados en otros aspectos de la carcinogénesis

A. Genes promotores del crecimiento ó protooncogenes

Los protooncogenes son **genes que, a través de las proteínas que codifican** (p. ej., factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, segundos mensajeros ó proteínas encargadas de la traducción de la señal al núcleo), **favorecen el crecimiento y la diferenciación celular normal**.

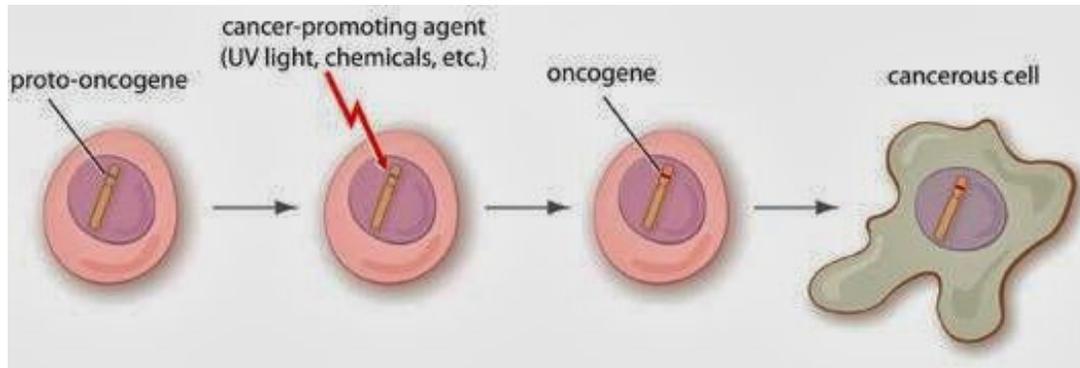
Las células normales requieren para su proliferación señales externas, que se conocen de forma colectiva como «factores de crecimiento».

Por ejemplo, el factor de crecimiento transformador beta (TGF-beta) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) se encuentran en los gránulos plaquetarios, los factores de crecimiento fibroblásticos (FGF) se encuentran unidos físicamente a las proteínas de la matriz extracelular, etc.

Los genes que codifican estos factores de crecimiento, sus receptores celulares o proteínas encargadas de la traducción de la señal al núcleo se denominan habitualmente protooncogenes.

Pues bien, **la mutación de un determinado protooncogén** da origen a un **oncogén**, lo que supone, en relación con la actividad del protooncogén del cual procede, un cambio cuantitativo o funcional en las proteínas codificadas, ahora llamadas **oncoproteínas**, de forma que el crecimiento celular se vuelve excesivo y sin control.

Los oncogenes se comportan de forma dominante en la carcinogénesis, lo que quiere decir que es suficiente con que se lesione uno de los dos alelos del correspondiente protooncogén para que se produzca el trastorno proliferativo celular.



B. Genes supresores de tumores, inhibidores del crecimiento ó proliferación celular

Los denominados genes supresores de tumores codifican en condiciones normales proteínas que inhiben la proliferación celular, aplican frenos a la proliferación celular. Destacan los genes que codifican las proteínas p53 y pRB (*p53* y *Rb* respectivamente RB: Primer y prototípico gen supresor tumoral descubierto, se descubrió estudiando un tumor llamado retinoblastoma), encargadas de velar por el normal desarrollo del **ciclo celular**

Hay que resaltar la posibilidad de que los genes supresores no presenten mutaciones, sino que resulten inactivados por una **hipermetilación del ADN**

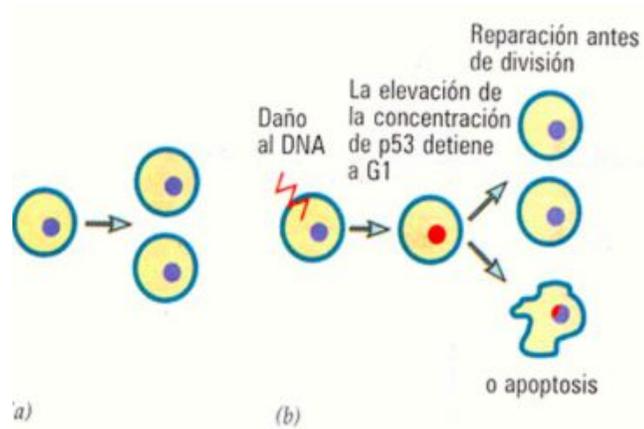
P53: Guardián del genoma. El gen guardián del genoma por excelencia es el TP53

El gen de la proteína p53 ó gen TP53 localizado en el cromosoma 17 es la diana más frecuente para la alteración genética en los tumores humanos (gen TP53 y la proteína p53). TP53 puede ser alterado por múltiples señales de estrés. Más del 70% de los cánceres humanos presentan alteraciones en este gen bien por mutaciones en el mismo, o por secuestro del mismo por parte de un virus. □

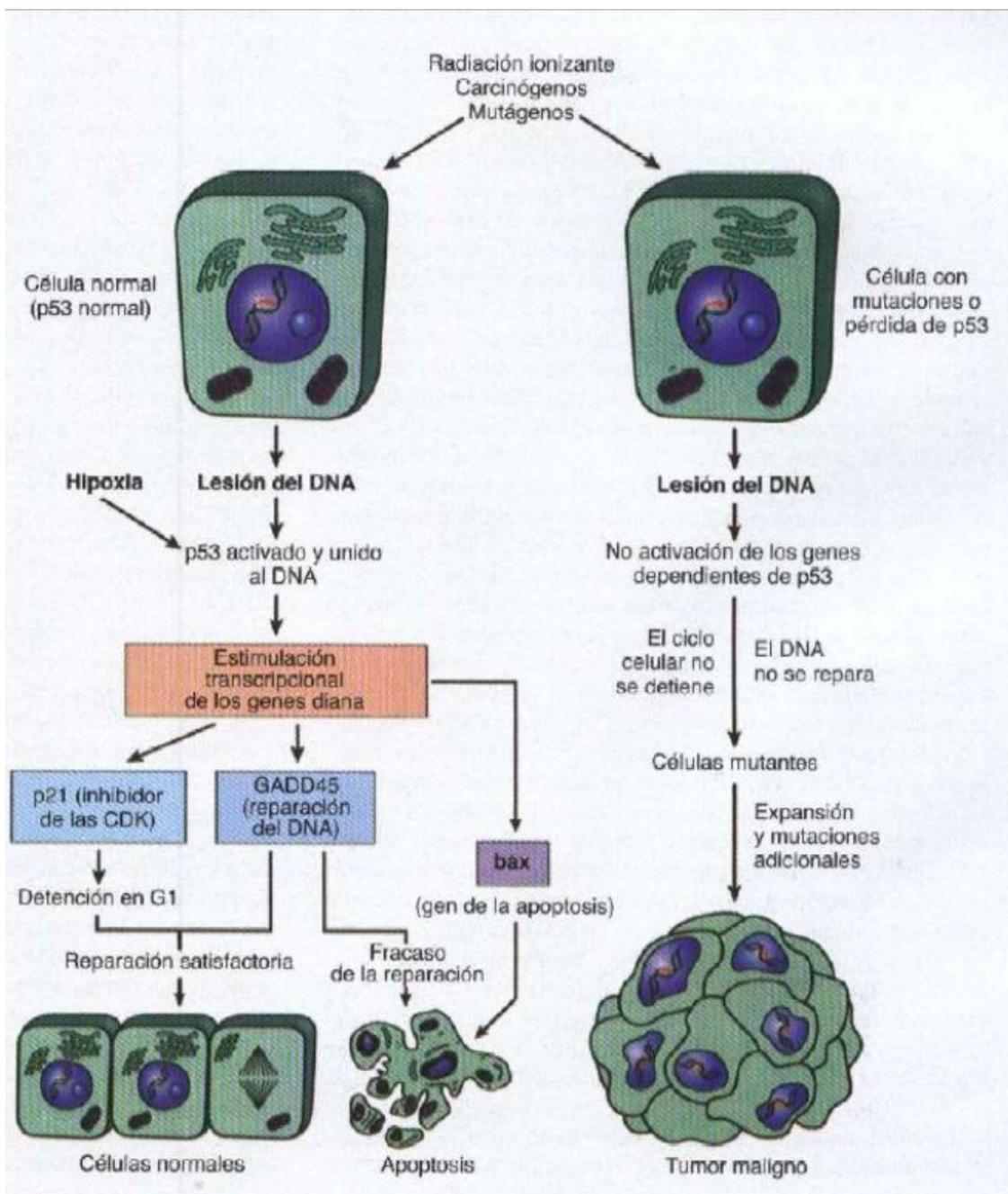
La pérdida homocigótica de p53 se encuentra en todos los tipos de cáncer incluyendo las 3 causas principales de muerte de cáncer (pulmón, colon, mama). La herencia de un alelo mutante predispone a los individuos a desarrollar tumores malignos ya que solo necesitan un solo golpe adicional para inactivar el segundo alelo normal.

La proteína p53 funciona como un guardián crítico contra la formación del cáncer, p53 actúa como un “policía molecular” que impide la propagación de células genéticamente dañadas; p53 se activa en aquellas circunstancias en las que se produce una lesión del ADN celular y evita la transformación neoplásica mediante tres mecanismos entrelazados:

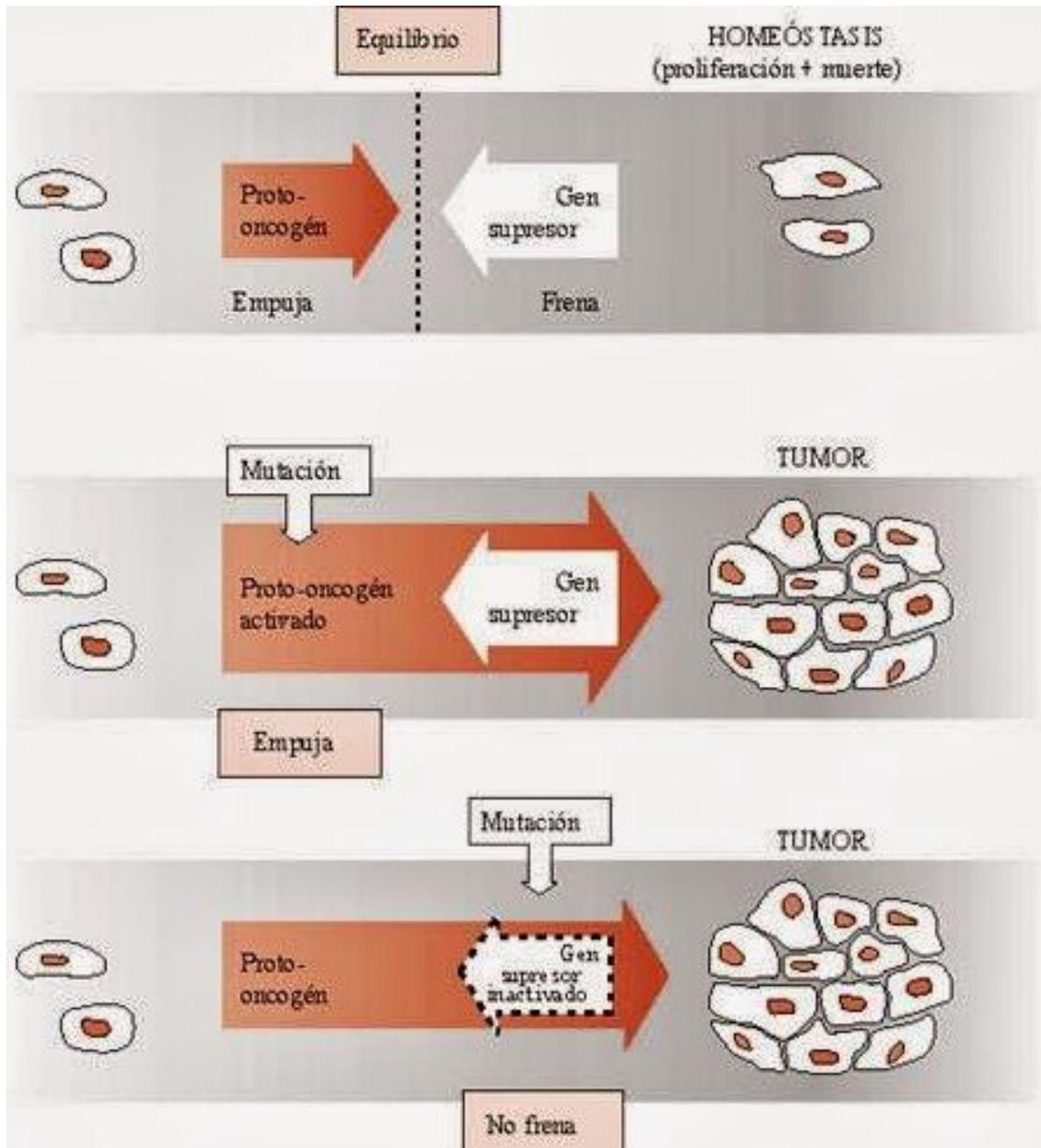
- **Activación de la detección transitoria del ciclo celular ó Quiescencia:** parar el ciclo celular de forma temporal. Respuesta primordial a un daño del ADN, detiene el ciclo y estimula las vías de reparación del ADN. Si la lesión no puede repararse, la células pueden entrar en senescencia inducida por p53 ó sufrir apoptosis dirigida por p53.
- **Inducción de una detención permanente del ciclo celular ó Senescencia**
- **Desencadenamiento de la muerte celular programada ó Apoptosis.** La apoptosis inducida por p53 de las células con daño irreversible del ADN es el mecanismo protector final contra la transformación neoplásica. Primero se estimula la vía de reparación de ADN y finalmente si el daño del ADN no se repara se acumula suficiente p53 para estimular la transcripción de los genes proapoptóticos y la célula muere.



Acción del gen P53 guardian del genoma



Se requiere que los dos alelos del gen supresor presentes en las células tumorales se hallen afectados, ya que si sólo muta uno de ellos el otro seguirá codificando la proteína normal; se dice, por ello, que los genes supresores tienen un **comportamiento recesivo en la carcinogénesis**.



C. Genes reguladores de apoptosis

Tanto las mutaciones de los genes que favorecen la apoptosis (p. ej., el gen *bax*) como de los genes antiapoptóticos (p. ej., *bcl-2*) permiten alargar la vida de las células tumorales.

D. Genes reparadores del ADN. Inestabilidad genética

Sus alteraciones, si bien no determinan por sí mismas trastornos de la proliferación celular, provocan un estado de **inestabilidad genética** que facilita sobremanera la producción de mutaciones en otros genes. (Ejemplo el gen *hMSH2*, cuya alteración se asocia con cáncer de colon)

➤ Genes implicados en otros aspectos de la carcinogénesis

Actualmente se conocen genes relacionados con la angiogénesis, la invasión regional o el desarrollo de metástasis.

1.2. PROGRESIÓN DEL CÁNCER

En el concepto de **progresión del cáncer** no sólo se incluye el propio *crecimiento tumoral*, sino también la aparición de nuevas mutaciones en el genoma de algunas células del clon neoplásico inicial, lo que da lugar a la aparición de diversos subclones neoplásicos, cada uno de ellos con características fenotípicas específicas, como la capacidad de *angiogénesis* (formación de nuevos vasos para procurarse suficiente aporte de nutrientes), de *invasión regional* y a distancia ó *metástasis*, de resistencia a la apoptosis, etc. El Tumor es el resultado, por tanto, de la acumulación de muchas mutaciones

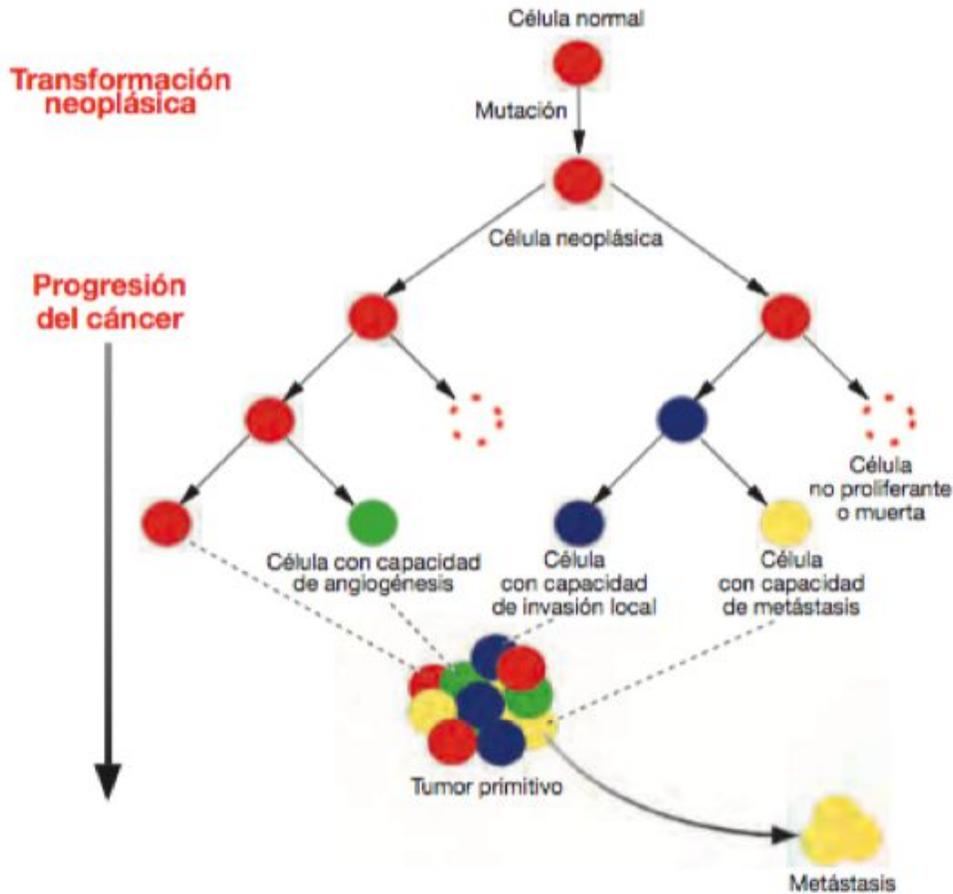


Figura 10-1 Carcinogénesis.

1.3 MECANISMOS DE ONCOGÉNESIS. ALTERACIONES ESENCIALES DE LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA

Para que una neoplasia aparezca y se exprese es preciso que, por acción de determinados factores, endógenos y/o exógenos,

A. Una célula adquiera diversas capacidades y

B. Escape de las neoplasias al sistema inmune, es decir que los mecanismos de defensa no la destruyan

A. Capacidades adquiridas por las células neoplásicas

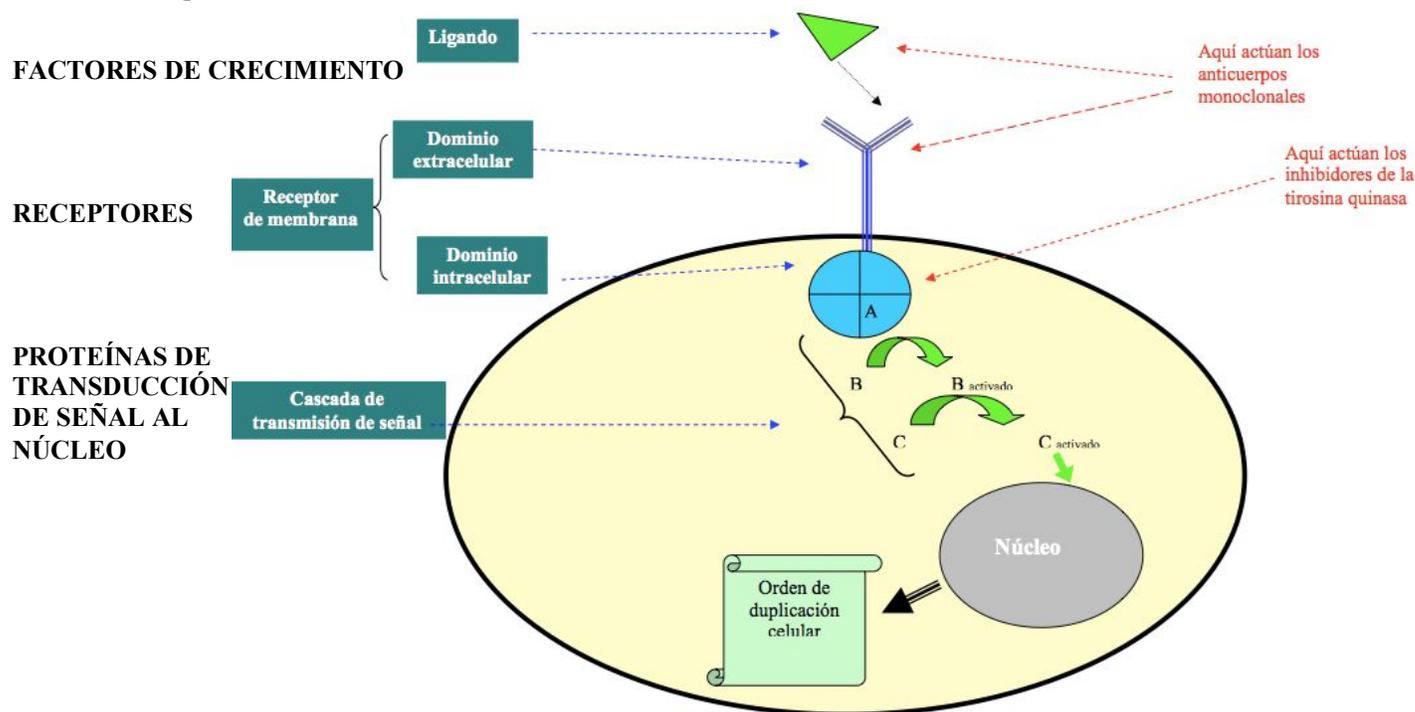
El análisis bioquímico, estructural y genético de un número muy elevado de neoplasias ha permitido delimitar seis características compartidas por sus células. Estas características son:

- a) autosuficiencia en las señales de crecimiento;
- b) insensibilidad a las señales antiproliferativas;
- c) evasión de los mecanismos de apoptosis;
- d) potencial replicativo ilimitado;
- e) capacidad angiogénica,
- f) invasión tisular y metastatización.

La adquisición de estas seis características, no necesariamente en este orden, transforma una célula normal en neoplásica.

a) Autosuficiencia en las señales de crecimiento;

Las células normales requieren para su proliferación señales externas de «factores de crecimiento». Estos factores ejercen su acción por interacción con receptores localizados en la membrana plasmática, la mayor parte de los cuales poseen actividad tirosina cinasa; tirosina cinasa ó tirosina Kinasa ó quinasa, significa que en su acción fosforilan proteínas a nivel de un aminoácido tirosina y esas proteínas fosforiladas transmiten un mensaje al interior de la célula, traducen la señal al núcleo para la proliferación celular.



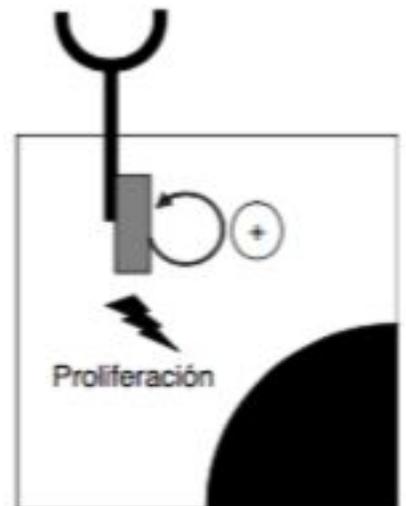
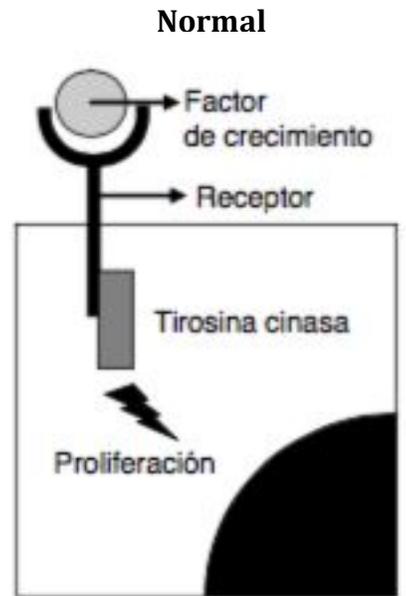
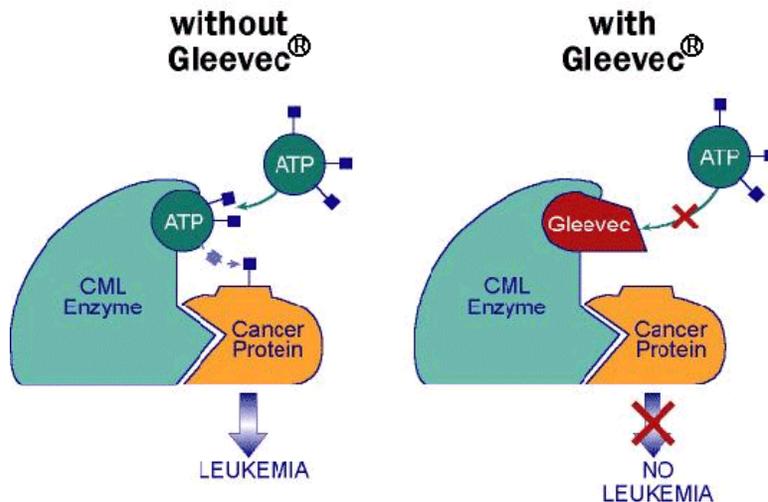
LA CÉLULA Y LA TRANSMISIÓN DE LA SEÑAL DE CRECIMIENTO Y DUPLICACIÓN CELULAR

Los genes que codifican estos factores de crecimiento (ligando en la imagen), sus **receptores celulares** o **proteínas encargadas de la traducción de la señal al núcleo** son los que se denominan habitualmente **protooncogenes**.

Cuando se alteran actúan como **oncogenes**, y las proteínas codificadas a partir de oncogenes pasan a llamarse **oncoproteínas** que actúan independientemente produciendo las señales de proliferación, autónomamente. Los protooncogenes son los elementos diana sobre los que intervienen los diversos **agentes causales**, que alteran su expresión (tanto en sentido cualitativo como cuantitativo) y los convierten en *oncogenes*. Por tanto, **se estimula el crecimiento celular mediante la expresión de factores de crecimiento, sus receptores o proteínas de traducción de la señal al núcleo**. Ejemplos:

➤ **Leucemia Mieloide Crónica LMC:** los pacientes (más del 90%) presentan una alteración genética en sus células mieloides llamada Cromosoma Philadelphia, es un cromosoma 22 con una alteración genética (por una translocación t9,22) con formación de unos **genes de fusión (se llaman bcr/abl) que actúan como oncogenes**, codifican una **proteína de transducción de señal, una enzima Proteína kinasa ó Tirosina cinasa**, que ocasiona la leucemia mieloide crónica ya que la proteína se auto-activa y causa la proliferación descontrolada de las células sanguíneas, cambia las instrucciones genéticas normales de las células. El conocimiento de este mecanismo de transformación neoplásica ha llevado a la utilización de un nuevo Tratamiento de LMC basado en la **proteína kinasa como diana terapéutica**: el imatinib (Gleevec), **inhibe la proteína, la tirosina kinasa**, creada por la anomalía cromosómica del cromosoma Philadelphia, que ocasiona la leucemia mieloide crónica ya que causa la proliferación descontrolada de las células sanguíneas. Este tratamiento ha cambiado el pronóstico de forma importante.

Gleevec: HOW IT WORKS



LMC, autoactivación de tirosina-cinasa.

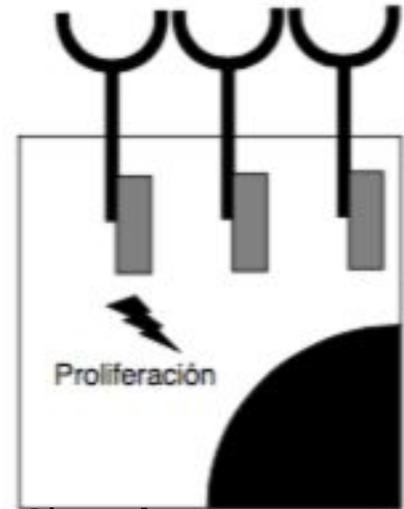
Las leucemias con células con cromosoma Philadelphia (CrPh) se consideran en la actualidad un paradigma de la ciencia básica aplicada al **diagnóstico** y la **terapia molecular**: ej. diagnóstico por detección del gen bcr/abl con PCR, tratamiento con Inhibidor de Tirosina kinasa

➤ **El oncogén erb ó c-erb ó HER2 como ejemplo del progreso diagnóstico y terapéutico en cáncer de mama**

El gen HER2 produce las proteínas HER2. Las proteínas HER2 son **receptores** en las células mamarias (**receptor del factor de crecimiento epidérmico EGF**). Normalmente, los receptores HER2 ayudan a controlar la manera en que una célula mamaria sana crece, se divide y se repara a sí misma. Pero en el 25% de los casos de cáncer de mama, el gen HER2 no funciona correctamente y hace muchas copias de sí mismo (esto se conoce como **amplificación del gen HER2**). Todos estos genes HER2 extra les indican a las células mamarias que produzcan demasiados receptores HER2 (sobreexpresión de la proteína HER2). Esto hace que las células mamarias crezcan y se dividan de manera incontrolable

El c-erb2 ó HER2 se usa como factor pronóstico y como diana terapéutica.

Los casos de cáncer de mama de receptores HER2 positivos tienden a crecer más rápido y es más probable que se extiendan y se vuelvan a formar. Pero existen medicamentos específicos para los casos de cáncer de mama de receptores HER2 positivos. Herceptin (nombre genérico: trastuzumab) es un anticuerpo monoclonal que se une a los receptores HER2 de las células cancerígenas e impide que estos reciban señales de crecimiento. Al bloquear estas señales, Herceptin puede ayudar a desacelerar o incluso interrumpir el crecimiento del cáncer de mama.



Cáncer de mama aumento de receptores;

b) Insensibilidad a las señales antiproliferativas ó de inhibición del crecimiento

En los tejidos normales existen múltiples señales que mantienen la homeostasia celular, evitando la proliferación celular. Estas señales actúan en el ciclo celular deteniéndolo a través de dos sistemas principales: la proteína del retinoblastoma (Rb) y la proteína p53. (pg. 9) Una alteración de las proteínas de este sistema genera la proliferación incontrolada de las células. Las células cancerígenas no responden a estas proteínas .

c) Evasión de los mecanismos de apoptosis;

Otra cualidad adquirida por las células neoplásicas es la inhibición del proceso apoptótico, de tal forma que las células se acumulan sin producirse la muerte celular. Cada tipo celular tiene su propio ciclo vital. Las células cancerosas pueden alargar este ciclo y evitar la muerte celular en el momento que le correspondería (apoptosis) por la activación de proteínas inhibitoras de la apoptosis.

Ejemplo: el de los linfomas centrofoliculares en los que es habitual encontrar la translocación del gen *bcl-2* que se sobreexpresa y la proteína *bcl-2* ejerce efectos antiapoptóticos.

Por otro lado, la alteración de la proteína p53 (presente como hemos mencionado en muchas neoplasias humanas) conduce a una sobreexpresión de *bcl-2* y, por lo tanto, a una inhibición de la apoptosis.

d) Potencial replicativo ilimitado;

Una célula normal se divide unas 60 veces, después pierde esa capacidad y entra en senescencia. Dentro de los factores más importantes responsables de este fenómeno esta el acortamiento de los telómeros en la misma, la pérdida progresiva de una parte de los telómeros en cada división celular. La pérdida de los telómeros, por lo tanto, lleva a la limitación de la replicación celular.

Sin embargo, las células germinales normales y las células embrionarias no sufren este proceso gracias a un **complejo enzimático denominado telomerasa** que repara los extremos de los cromosomas. La telomerasa está ausente en las células somáticas y activa en las células germinales de forma fisiológica. □

La mayor parte de neoplasias (si no todas) vuelven a expresar la actividad telomerasa, lo que convierte su potencial replicativo en ilimitado. Esto significa que en múltiples cánceres humanos se observa la activación de la telomerasa en las células somáticas afectadas, los telómeros no se acortan y se inhibe así la mortalidad de las mismas.

e) Capacidad angiogénica

Para la supervivencia y el funcionamiento celular es preciso el aporte de oxígeno y de nutrientes, así como la eliminación de los productos de desecho.

Por ello una capacidad esencial de las células neoplásicas es la capacidad de inducir factores angiogénicos y/o bloquear las señales antiangiogénicas fisiológicas

Los hechos fundamentales que caracterizan la angiogénesis son: *a)* degradación de la membrana basal de un vaso sanguíneo preexistente, que permite la migración de células endoteliales; *b)* proliferación de estas células, formando nuevos brotes vasculares, y *c)* remodelación definitiva de los neovasos

En este proceso actúan **factores promotores de la angiogénesis, sintetizados por células tumorales y otras células** (p. ej., macrófagos, células de la matriz intercelular como fibroblastos). Entre esos factores destaca el llamado *factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)*

Por el contrario, en algunas neoplasias disminuye la expresión de factores inhibidores de la angiogénesis (p. ej., trombospondina).

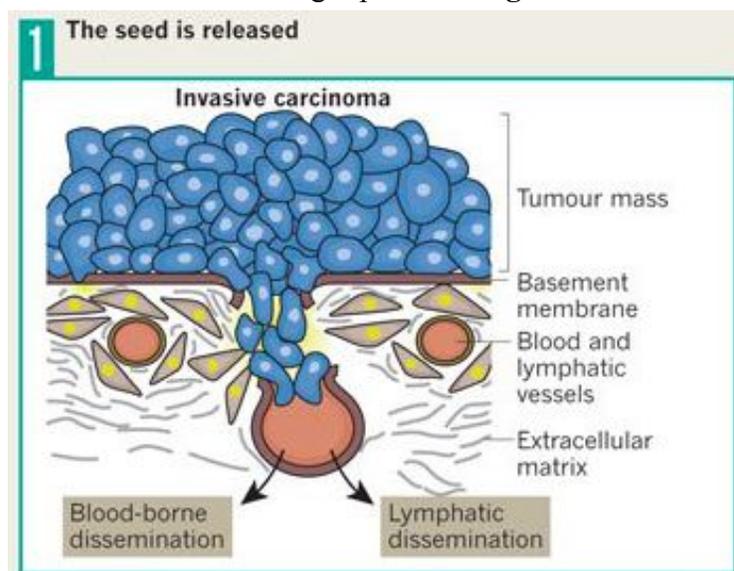
La angiogénesis es un fenómeno imprescindible en la proliferación tumoral que se activa y no se apaga, por lo que **permite la expansión** de las células tumorales. Esta vascularización tumoral es anómala, con vasos dilatados, porosos y conexiones caóticas.

f) Invasión tisular y metastatización

La cirugía y la quimioterapia ó tratamiento adyuvante curan un porcentaje importante de tumores primarios, sin embargo las metástasis, debido a su naturaleza sistémica y a la resistencia de las células diseminadas a las terapias actuales, son más difíciles de curar. Más del 90% de la mortalidad del cáncer se asocia a metástasis, más que al tumor primario □

Durante el crecimiento tumoral, antes o después, las células neoplásicas invaden los tejidos adyacentes, rompen la membrana basal si es un epitelio y penetran en los vasos (linfáticos y/o sanguíneos). Desde los vasos, las células acceden a tejidos distantes donde dan lugar a metástasis. De este modo, puede **definirse metástasis como el conjunto de células neoplásicas activas, procedentes de un tumor originado en un lugar diferente y sin relación espacial con aquél.**

Las metástasis tienen lugar por **vía sanguínea o linfática**; la diseminación también es



posible por otras rutas, por ej. a través de las cavidades serosas; es menos frecuente. Las metástasis por vías linfáticas asientan en **ganglios** próximos o lejanos, un ganglio aumentado de tamaño se denomina **Adenopatía** y las hemáticas en cualquier órgano –en bazo o riñón son excepcionales–, también próximo o alejado del tumor 1°

Las capacidades que deben adquirir las células para poder invadir los tejidos circundantes y ocasionar metástasis afectan a varias propiedades: la *adhesión celular*, la *proteólisis* y la *migración celular*

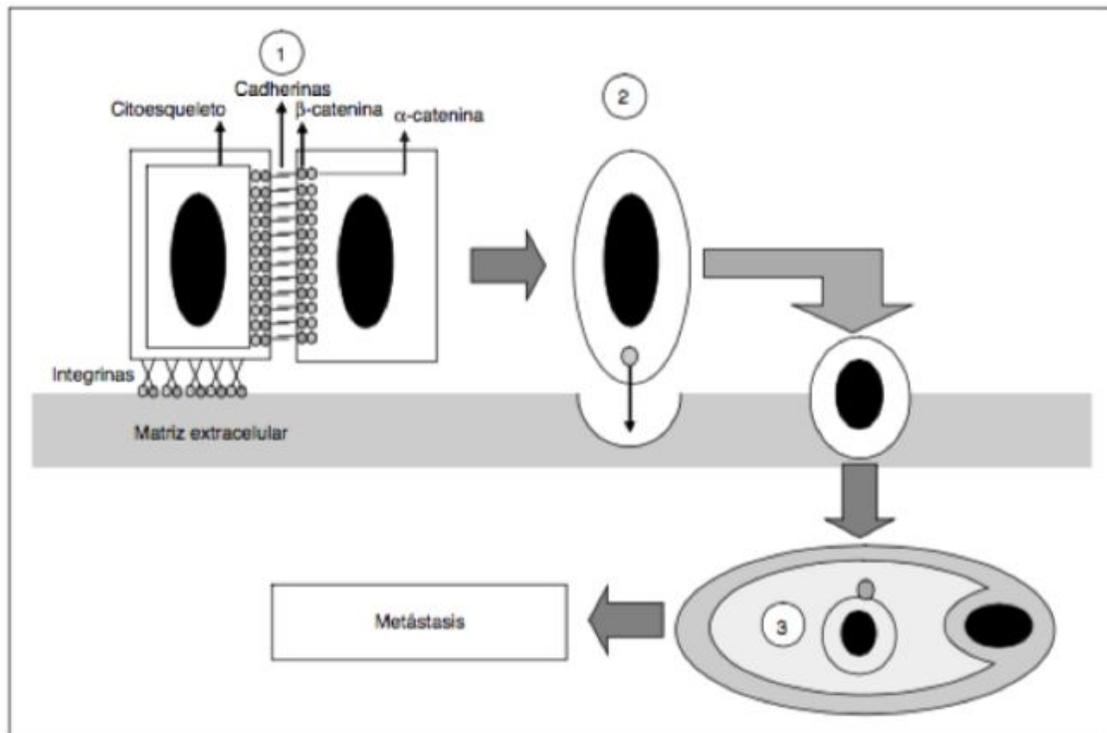
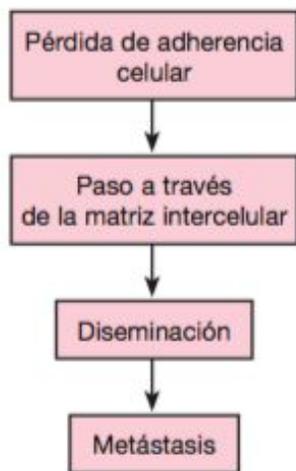


Figura 15-4. Elementos básicos de la metastatización.
1, pérdida de la adhesión celular; 2, proteólisis; 3, acceso a los vasos.

Etapas a seguir desde la invasión regional de un tumor hasta la metástasis.

la adhesión celular: Pérdida de adhesión ó adherencia Las células para invadir tejidos y extenderse han de desprenderse unas de otras. Esto se ve favorecido por la pérdida de expresión de **cadherina**, una proteína que mantiene la unión intercelular. En un gran número de tumores se altera la expresión de:

- **moléculas relacionadas con la adhesión intercelular** cadherinas y cateninas; las cadherinas son proteínas responsables de la unión entre las células de un mismo tejido (el extremo citoplasmático de las cadherinas está unido a β-catenina y ésta, a través de la α-catenina, al citoesqueleto)
- **moléculas relacionadas con la unión de las células a la matriz extracelular** como integrinas.

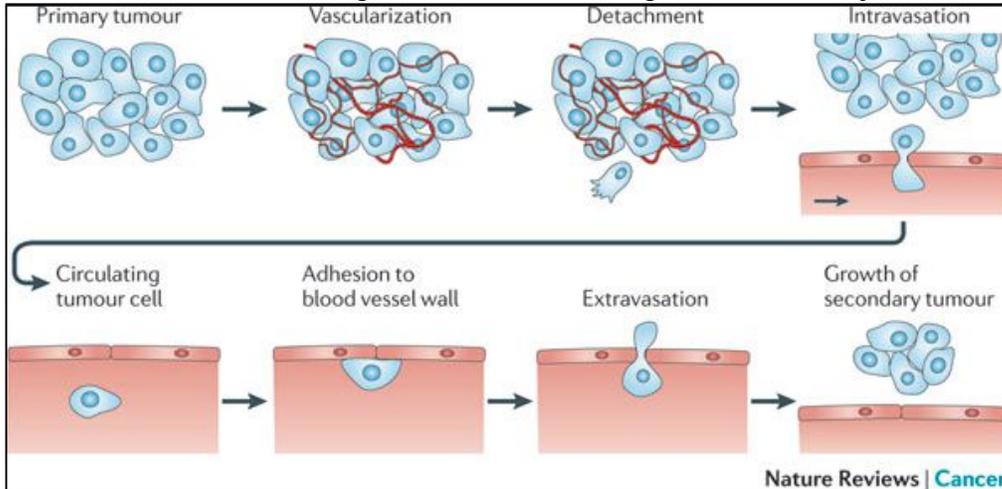
la proteólisis: Paso a través de la MEC. La progresión de las células a través del tejido conjuntivo depende de la expresión de enzimas proteolíticas por las células tumorales. (Los principales sistemas proteolíticos relacionados con la invasión tumoral y la metastatización son el activador plasmático del plasminógeno y varios tipos de metaloproteasas de la matriz ó MMP). Las células tumorales y las células del tejido conjuntivo, una vez han sido estimuladas por aquéllas, secretan **metaloproteasas ó metaloproteinasas degradantes de la matriz intercelular.**

la migración celular: Diseminación celular. Finalmente, las células tumorales acceden a los vasos y tiene lugar la intravasación: las células tumorales entran en los vasos sanguíneos o linfáticos por los cuales se distribuyen. Deben sobrevivir en el torrente circulatorio donde se comportan como células tumorales circulantes (CTCs Circulating Tumour Cells).

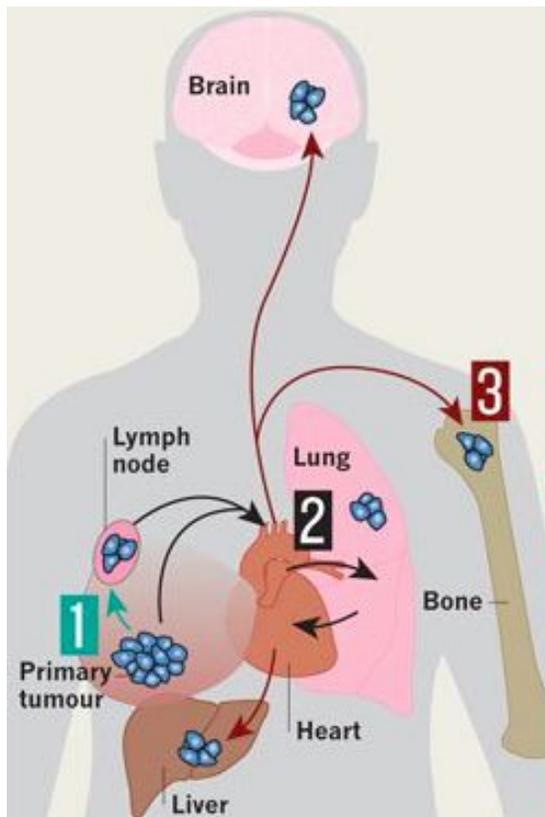
Sólo una pequeña parte de las células liberadas a la circulación consigue llegar a otros tejidos para desarrollar metástasis, dado que son especialmente sensibles al ataque por el sistema inmune.

Para poder invadir los tejidos a distancia, las células han de abandonar el torrente circulatorio, para lo cual cuentan con dos procesos distintos:

- Las células pueden formar microcolonias dentro del vaso, hasta producir la rotura del mismo y así, una vez roto invadir el tejido adyacente. □
- ó salir directamente del vaso, por extravasación e implantarse en el tejido diana. □

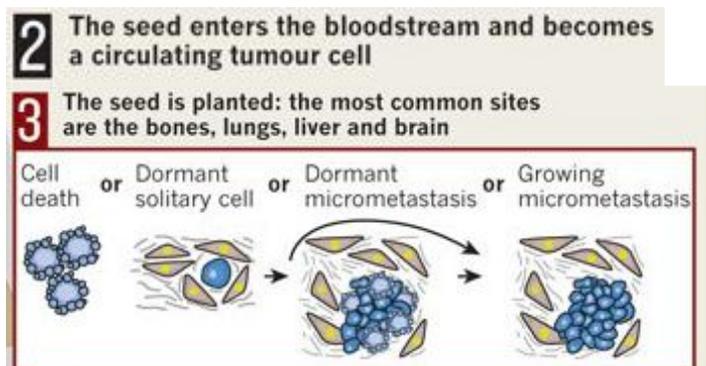


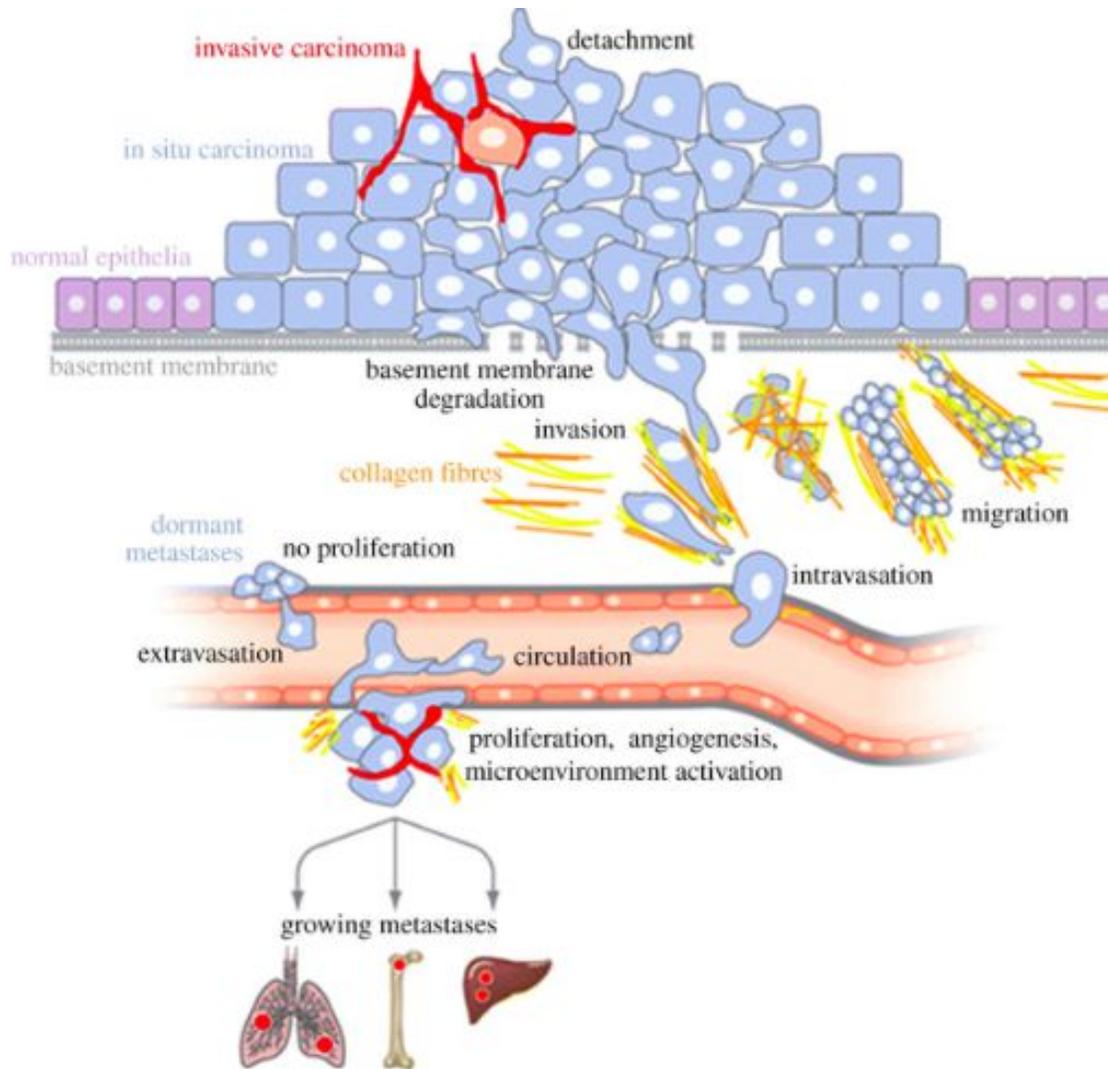
La localización de las metástasis de un determinado tumor depende de varios factores: *a)* anatómicos (p. ej., metástasis hepáticas en los tumores de colon); *b)* fisiológicos (p. ej., flujo de sangre que recibe un determinado órgano); *c)* número de células liberadas por el tumor, y *d)* tropismo de las células tumorales por el órgano metastatizado, El tropismo de las células tumorales por el órgano en el que metastatizan es el factor más importante de todos (intervención de factores quimiotácticos, moléculas de adhesión o factores de crecimiento específicos para un tipo tumoral concreto); se han



encontrado algunos elementos que explican la selectividad concreta.

Así, por ej. la expresión de determinadas integrinas y el predominio de laminina o fibronectina en los tejidos pulmonar o hepático, respectivamente, explican la mayor frecuencia de metástasis pulmonares en los carcinomas y hepáticas en los linfomas. Por otro lado, la expresión de quimiocinas concretas (CXCL12) y receptores específicos (CXCR4) explica la frecuencia de metástasis de neoplasias de mama en el hueso y su ausencia en el riñón. Las zonas de **más frecuente localización** son **pulmón, hueso, hígado y cerebro**





B. Escape de las neoplasias al sistema inmune

Los datos clínicos indican que las células tumorales escapan a la defensa inmune, ya que finalmente se desarrolla la neoplasia.

El principal mecanismo de defensa frente a los tumores es la respuesta inmune **inespecífica**, sobre todo **células natural killer NK** y **específica**, fundamentalmente **linfocitos T citotóxicos Tc ó CTL**.

Los mecanismos por los que las células neoplásicas evitan la destrucción por las células inmunológicas son de varios tipos:

- Escasa capacidad antigénica con la selección de subclones celulares neoplásicos menos inmunógenos
- Enmascaramiento antigénico al quedar oculto por mucinas celulares.
- Fallo en la presentación antigénica a los linfocitos T citotóxicos, al disminuir o alterar la expresión de HLA de clase I.
- Secreción de sustancias inmunosupresoras ó Bloqueo químico de la respuesta inmune por sustancias liberadas por el tumor (p. ej., α -fetoproteína).
- Expresión de ligando de un Receptor vía externa de apoptosis (la molécula Fas), que promueve la apoptosis de linfocitos T citotóxicos.

2. FACTORES ETIOLÓGICOS. AGENTES CARCINÓGENOS

La causa de un cáncer parece ser **multifactorial** con participación de más de un agente cancerígeno y en ciertos casos, de una predisposición hereditaria

En el desarrollo de una neoplasia pueden intervenir:

- Factores exógenos ó agentes carcinógenos
- Factores endógenos ó factores hereditarios

Los agentes desencadenantes de cáncer pueden ser múltiples y diferentes, pero todos ellos van a actuar sobre la misma diana: el ADN. Así, todos los cánceres tienen como mecanismo de producción un daño molecular en el ADN.

En cada tipo de neoplasia no es correcto hablar de una causa concreta sino de varios factores, factores exógenos que, en combinación variable con factores endógenos, desencadenan de forma secuencial la transformación neoplásica.

- **Factores exógenos ó Agentes carcinógenos.**

Agente carcinógeno es aquel capaz de inducir una neoplasia maligna. Los carcinógenos propician una **mayor susceptibilidad para el desarrollo de mutaciones** causantes de la transformación neoplásica, e incluso pueden **provocar por sí mismos la lesión del ADN**. Todos los tipos de causas exógenas son capaces de inducir una transformación neoplásica: agentes físicos, sustancias químicas o agentes biológicos como microorganismos.

- **Carcinógenos físicos:** los más destacados son las *radiaciones ionizantes*, cuya acción está bien documentada en la producción de Hemopatías malignas y otros Tumores y la *radiación ultravioleta*, relacionada con el desarrollo con elevada frecuencia de neoplasias cutáneas (tanto epiteliales como melanomas). Estos agentes son capaces de lesionar, entre otras estructuras celulares, el ADN, y por tanto son potenciales carcinógenos.
Otro carcinógeno físico es la *irritación mecánica continuada*, ejemplo de neoplasias producidas por irritación continuada son los colangiocarcinomas (carcinomas de vías biliares) secundarios a litiasis biliar (cálculos en las vías biliares).
- **Carcinógenos químicos:** varios tipos de sustancias químicas intervienen en la transformación neoplásica. Los carcinógenos pueden actuar como iniciadores de la transformación ya que actúan de forma directa o a través de sus metabolitos, generando en ambos casos radicales libres de oxígeno, que lesionan diversas moléculas celulares, entre ellas el ADN. Por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos policíclicos (presentes en el humo producido por la combustión del tabaco), las nitrosaminas (utilizadas como conservantes), el asbesto (amianto) y ciertos fármacos antineoplásicos que pueden ser responsables de la aparición de una segunda neoplasia.
- **Carcinógenos microbiológicos:** los más frecuentes agentes biológicos con acción oncogénica son los virus; determinados virus, tanto de tipo ADN como ARN, están implicados en la carcinogénesis humana; por ejemplo, el VPH ó virus del papiloma humano se relaciona con el cáncer de cuello uterino, los virus de las hepatitis B y C con el carcinoma hepatocelular, el virus de Epstein Barr con Linfoma y Carcinoma nasofaríngeo. Los mecanismos de carcinogénesis varían dependiendo del virus: éste puede integrarse en el genoma de la célula infectada, modificándolo, activando protooncogenes o bien actuar como oncogen capaz de producir por sí mismo proteínas favorecedoras de la transformación neoplásica. También los virus pueden inactivar genes ó proteínas supresoras de tumor como p53.

Respecto a otros agentes infecciosos: Entre las bacterias, la infección crónica por *Helicobacter pylori* se asocia con linfoma gástrico, porque sus antígenos producen una estimulación persistente de las células linfoides. Hongos, mediante la producción de aflatoxinas y Helmintos, por irritación continuada de epitelios.

Agentes carcinógenos biológicos	Bacterias (<i>Helicobacter pylori</i>)	Linfomas gástricos (MALT)
	Virus	
	Virus de Epstein-Barr	Linfomas. Carcinoma nasofaríngeo
	Herpes tipo 8	Sarcoma de Kaposi
	Papiloma humano	Carcinoma genital
	Hepatotropos (B y C)	Hepatocarcinoma
	HTLV-I	Leucemia-linfoma T del adulto
	Hongos (<i>Aspergillus</i> spp.)	Hepatocarcinoma
	Parásitos	
	<i>Clonorchis sinensis</i>	Colangiocarcinoma
<i>Schistosoma haematobium</i>	Carcinoma de vejiga	

- **Factores endógenos**

El hecho de que el cáncer se considere una enfermedad genética no implica que sea hereditaria, y de hecho sólo en un pequeño porcentaje de los tumores existe esta relación.

Las mutaciones que ocasionan la carcinogénesis pueden encontrarse en:

Células somáticas: mutación adquirida, por lo que termina y desaparece con la muerte del individuo

Células germinales: la mutación no acaba con el individuo, puede ser transmitida a su descendencia. Los cánceres hereditarios son muy escasos (5- 10%) □

La herencia interviene por tanto en la carcinogénesis cuando las células germinales de los progenitores presentan mutaciones que predisponen al desarrollo de cáncer, pero para que surja el tumor es necesario que se produzcan además lesiones en las células somáticas del individuo. Es decir, lo que se hereda realmente es una predisposición. Si la célula germinal portara una mutación en un protooncogén, el feto no sería viable, debido a la alteración dominante del crecimiento celular. Por eso, las mutaciones que tienen trascendencia son las que se producen en los otros genes como los supresores de tumores y reparadores de ADN

En la actualidad, los factores hereditarios que intervienen en la aparición de una neoplasia pueden clasificarse en dos grupos: neoplasias con elevado componente hereditario y estados preneoplásicos

Neoplasias con elevado componente hereditario. ejemplos: El retinoblastoma, tumor que puede aparecer de forma esporádica o familiar. El Cáncer de mama y ovario hereditario ó Síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario (HBOC en inglés, por mutación en los genes BRCA-1 y BRCA-2 'ó Breast cancer 1 y 2 que son genes supresores de tumores, se hereda una copia del gen mutado lo que aumenta el riesgo de cáncer y debe producirse otra mutación en la otra copia del gen por causas posiblemente ambientales físicas, químicas, biológicas ó posibles errores en la replicación celular). Los tipos de neoplasias en general que tienen un factor hereditario mayor son Cáncer de mama, el de ovario y el de colon. No obstante, los casos de tipo hereditario ó familiar son un 5 a 10% de todos los casos que se diagnostican. En caso de antecedentes familiares, se recomienda la realización de pruebas de diagnóstico con mayor frecuencia.

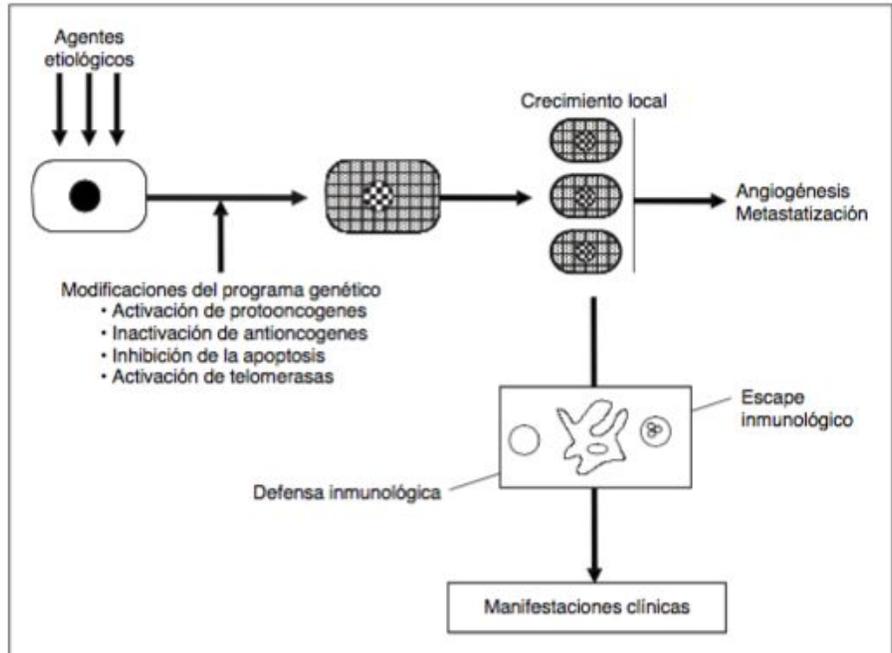
Estados preneoplásicos. ejemplos: la poliposis adenomatosa familiar del colon (mutación en el gen *APC*) ó Síndromes de inmunodeficiencia que se asocian con una

alta incidencia de neoplasias linforreticulares que se atribuye a la disminución de la vigilancia inmunológica.

Otros factores

En tejidos con un **alto grado de recambio celular**, como el epitelio intestinal, o en determinadas lesiones anatomopatológicas con aumento de la proliferación celular (por ej. cirrosis hepática) es más probable la aparición de mutaciones, ya sean espontáneas o por acción de carcinógenos. **La edad** avanzada también es un factor de riesgo para acumular lesiones genéticas. Por el contrario, una dieta con presencia de sustancias protectoras, como los retinoides antioxidantes, disminuiría la incidencia de cáncer.

-
-



Esquema general de la oncogénesis.

3. MANIFESTACIONES DEL CÁNCER

Son muy variables y dependen no sólo del tejido en el que asienta el tumor, sino de su grado de diferenciación y de sus características funcionales.

3.1 MANIFESTACIONES INESPECÍFICAS

En general, se trata de manifestaciones propias de la reacción de inflamación que acompaña al tumor y, por tanto, inducidas por citocinas ó citoquinas proinflamatorias. (ej. Interleucinas como IL1, IL 6, TNF..)

Malestar general, astenia, anorexia y pérdida progresiva de peso, que puede llegar al adelgazamiento extremo (*caquexia*), son manifestaciones habituales de cualquier tipo de cáncer (determinados factores secretados por las células tumorales, como la bombesina, pueden contribuir a la caquexia).

La fiebre puede ser un síntoma relevante en algunos tumores, como, por ejemplo, los linfomas, influye en su diagnóstico y clasificación.

Son manifestaciones inespecíficas (en el sentido de que aparecen en otro tipo de trastornos) y poco sensibles (ya que sujetos con neoplasias pueden no presentarlas hasta fases avanzadas). Sin embargo, tienen interés en el contexto de una neoplasia, ya que pueden ser el primer dato que conduzca a su diagnóstico.

La inflamación que acompaña al cáncer también determina **alteraciones biológicas** tales como anemia inflamatoria, leucocitosis con neutrofilia etc.

3.2 MANIFESTACIONES DEBIDAS A LA INVASIÓN TUMORAL

Las manifestaciones producidas por el crecimiento regional del tumor son las mismas que producen sus eventuales metástasis:

- *Tumoración («bulto»)*: a veces se detecta mediante la inspección física, p. ej., tumores de la piel o de los ganglios linfáticos = adenopatías. □
- *Dolor*: lo produce la estimulación de nociceptores (p. ej., por mediadores de la inflamación) o la lesión directa de estructuras nerviosas (dolor neuropático) del órgano en el que crece el tumor. □
- *Trastorno funcional*: se altera el funcionamiento del órgano afectado, el intestino, el pulmón etc. Y además puede alterarse la función de tejidos colindantes o de los que comparten espacio en una determinada cavidad., por ej. un tumor de hipófisis puede afectar a otras estructuras de la cavidad craneal
- *Estenosis de víscera hueca*: la estenosis es un estrechamiento que puede causar obstrucción; origina, por ejemplo, en el intestino obstrucción intestinal (íleo mecánico), en las vías biliares retención biliar ó colestasis o en el pulmón obstrucción bronquial (atelectasia obstructiva). □
- *Lesión de mucosas*: provoca su ulceración y la posibilidad de hemorragia o infección. Así, las hemorragias (la hemoptisis ó sangre eliminada con la tos, la melena ó sangrado en heces, la hematuria ó sangrado en orina) constituyen datos de sospecha de cáncer. □

3.3 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Se incluyen en el concepto de síndrome paraneoplásico los signos y síntomas producidos por el tumor que no son consecuencia de su crecimiento, su invasión ni de la secreción de hormonas propias del tejido en el cual se han originado.

Muchas veces preceden a la evidencia del cáncer; de ahí el interés de su conocimiento.

Los más frecuentes son

Endocrinos: ej. liberación por las células de un cáncer de pulmón de sustancias que actúan como hormonas, como las que liberan corticoides.

Metabólicos: ej. liberación por células tumorales de una proteína que produce hipercalcemia

Hematológicos: ej. liberación por células tumorales de sustancias pro-coagulantes y producción de Trombosis venosa

Etc.

➤ Se habla de **TUMOR DE ORIGEN DESCONOCIDO** en presencia de una metástasis cuyo órgano de origen no es evidente, lo cual suele ser debido al pequeño tamaño del tumor primario. Este hecho es un ejemplo del crecimiento independiente que poseen las metástasis con respecto a su tumor originario. Por ej. Se detecta una lesión ósea, en una vértebra, que es una metástasis, sin que se haya detectado el tumor 1º; después de realizar múltiples pruebas se diagnostica un Cáncer en pulmón (tumor 1º)

4. DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS

4.1 MÉTODOS

4.2 GRADACIÓN Y ESTADÍO

4.1 MÉTODOS

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Es el primer paso, para determinar la existencia de síntomas y signos indicadores de Neoplasia. Se deben tener en cuenta las manifestaciones referidas anteriormente:

➤ Manifestaciones inespecíficas: astenia, anorexia, pérdida de peso, malestar general etc.

- Manifestaciones debidas a la invasión tumoral: tumoración, adenopatías, dolor, hemorragia etc.
- Síndrome paraneoplásico

Los síntomas son muy diversos, pueden variar dependiendo del tipo de tumor y de los órganos afectados, por ej. en pulmón: hemoptisis, en colon: estreñimiento, rectorragia ó sangre oculta en heces y anemia etc.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Para determinar dos aspectos importantes:

- CONFIRMACIÓN DE EXISTENCIA DE TUMOR Y TIPO DE TUMOR
- ESTUDIO DE EXTENSIÓN

- **Métodos de diagnóstico por imagen:** radiografía, ecografía, endoscopia, TC, PET, RM.

- **Diagnóstico Anatomopatológico:** estudio citológico, estudio histológico de muestras de biopsia, quirúrgicas ó endoscópicas, Inmunohistoquímica, diagnóstico molecular.

- **Análisis clínicos:** estudios de laboratorio diversos como análisis de sangre, orina, etc. Entre los datos de laboratorio tienen relevancia los **Marcadores tumorales**. Son sustancias producidas por las células tumorales que permiten conocer la presencia, la evolución ó la respuesta terapéutica de un tumor maligno.

Pueden permanecer en el interior de la célula, marcadores tisulares, o ser liberados al medio extracelular, marcadores de secreción, que se detectan en el suero por encima de sus niveles normales.

Su sensibilidad y especificidad son muy variables, por lo que su utilidad, más que para establecer un diagnóstico, está en ayudar al **pronóstico, diagnóstico precoz de recidiva y control evolutivo del tumor**.

La utilidad para el diagnóstico es menor, generan muchos falsos positivos por ser poco específicos

Entre los marcadores tumorales se incluyen:

a) hormonas (eutópicas o ectópicas)

(p. ej., calcitonina en el cáncer medular de tiroides ó gonadotropina coriónica humana HCG, asociada con tumores testiculares);

b) glucoproteínas (p.ej., antígeno prostático específico [PSA] en el cáncer de próstata, CA 19-9 en el cáncer de páncreas, vías biliares o colon, y CA 125 en cáncer de ovario)

c) antígenos oncofetales, que habitualmente sólo los expresan células embrionarias, entre los que destacan el antígeno carcinoembrionario (CEA) producido, por ejemplo, por cáncer de colon, páncreas, mama o estómago, y la α -fetoproteína asociada con tumores hepáticos y testiculares.

- En cuanto al origen de estos «marcadores», se asume que su origen es la «desrepresión genética», de tal forma que por la transformación neoplásica, las células segregan productos cuya síntesis estaba reprimida.
- Últimamente se han descrito otros marcadores que traducen las diferentes capacidades de las células neoplásicas p. ej., elevación de E-cadherinas, factores de crecimiento, proteasas, etc.
- Para el diagnóstico precoz de recidiva, por ej. en Leucemias y Linfomas, se están usando Técnicas moleculares como PCR ó Técnicas de citometría de flujo que son muy sensibles y detectan la presencia ó reaparición de mínimas cantidades de células tumorales después del tratamiento a lo que se llama “Enfermedad mínima residual”

5. GRADACIÓN Y ESTADIFICACIÓN DE UN TUMOR

GRADACIÓN

El **grado de un tumor** lo determina un *patólogo*, es la descripción histológica que se basa en la observación microscópica de las células y el tejido de un tumor. El grado de un tumor es una indicación de la rapidez con la que probablemente crecerá y se extenderá, demuestra cuán *agresivo* es el cáncer.

El grado del tumor hace referencia a 3 elementos

- a) **nivel de diferenciación celular**: Si las células del tumor y la organización del tejido del tumor se asemejan a las células y a los tejidos normales, el tumor se llama "**bien diferenciado**". Estos tumores tienden a crecer y a extenderse a un paso más lento que los tumores que son "**indiferenciados**" o "**escasamente diferenciados**", los cuales tienen células anormales y a los que les pueden faltar las estructuras de tejido normal.
- b) **patrón de los tejidos**: la organización del tejido del tumor se asemejan a las células y a los tejidos normales,
- c) **índice mitótico de las células**: porcentaje de las células se está dividiendo activamente

Generalmente se usa el sistema siguiente:

- **GX ó grado indeterminado**: No es posible asignar un grado
- **G1 ó grado bajo**: Bien diferenciado las células tumorales está bien diferenciadas y la organización del tejido del tumor tienen una apariencia cercana a la normal. Estos tumores tienden a crecer y a diseminarse lentamente.
- **G2 ó grado intermedio**: Moderadamente diferenciado
- **G3 y G4 ó grado alto**: G3 Escasamente diferenciado y G4 Indiferenciado. Tienen a crecer rápidamente y a diseminarse con más rapidez

Hay sistemas de gradación específicos

Los cánceres de mama y de próstata son los tipos más comunes de cáncer que tienen su sistema propio de gradación, también otros.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación describe la gravedad del cáncer basándose en el tamaño o en la extensión del tumor original ó primario y si el cáncer se ha diseminado en el organismo. Todos los cánceres se estadifican cuando se diagnostican por primera vez.

El sistema TNM es uno de los sistemas de estadificación de cáncer de mayor uso. La mayoría de instituciones médicas usa el sistema TNM como método principal al dar algún informe sobre el cáncer.

El sistema TNM se basa en:

- el tamaño o extensión del tumor primario (**T**),
- el grado de diseminación a los ganglios linfáticos (**N**) cercanos, y
- la presencia de metástasis (**M**)

Un número se añade a cada letra para indicar el tamaño o extensión del tumor primario y el grado de diseminación del cáncer

Tumor primario (T)

TX	No es posible evaluar un tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ (CIS; células anormales están presentes pero no se han diseminado a los tejidos cercanos. Aunque no es cáncer, el CIS puede convertirse en cáncer y algunas veces se llama cáncer preinvasor)
T1, T2, T3, T4	Tamaño o extensión del tumor primario

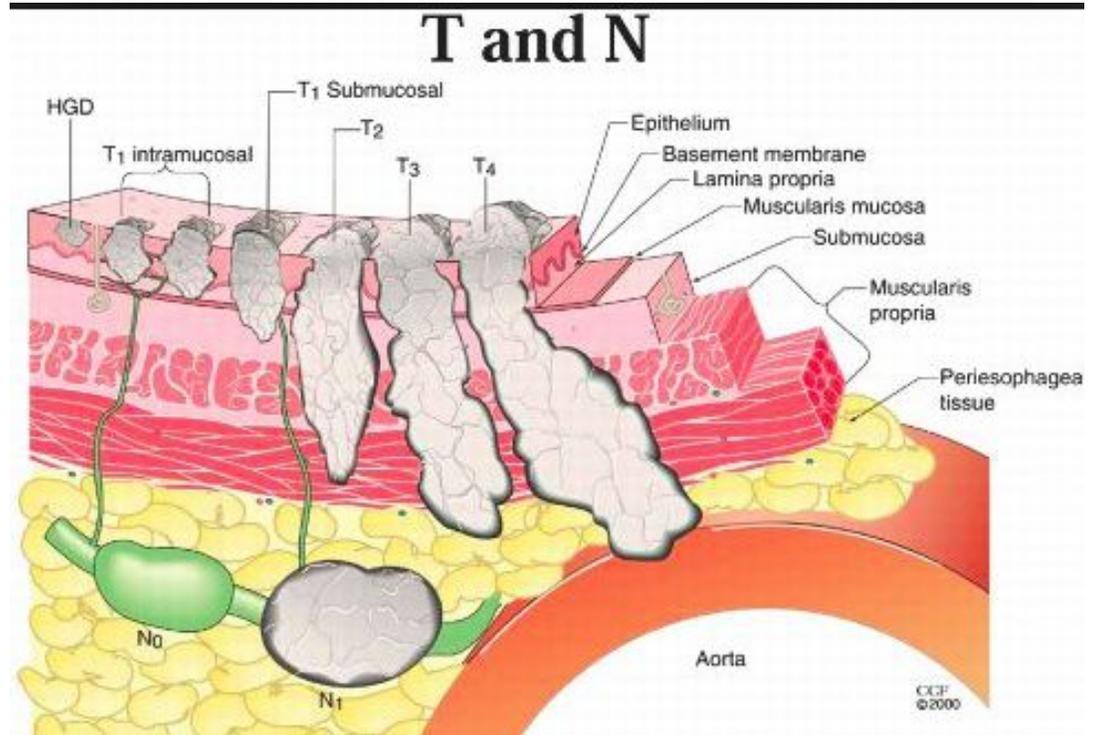
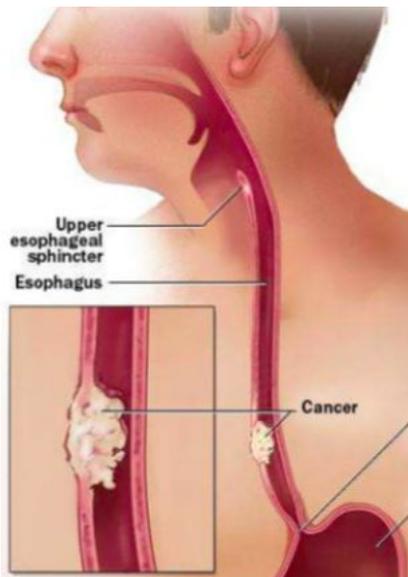
Ganglios linfáticos regionales (N)

NX	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe <u>complicación</u> de ganglios linfáticos
N1, N2, N3	Grado de complicación de los ganglios linfáticos regionales (número y <u>localización</u> de los ganglios linfáticos)

Metástasis distante (M)

MX	No es posible evaluar una metástasis distante
M0	No hay metástasis distante
M1	Presencia de metástasis distante

Por ejemplo, el cáncer de mama clasificado como T3 N2 M0 se refiere a un tumor grande que se ha diseminado a los ganglios linfáticos vecinos, pero no a otras partes del organismo. Cáncer de próstata T2 N0 M0 significa que el tumor está localizado sólo en la próstata y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos u otras partes del organismo.



Ej. Clasificación T y N en cáncer de esófago.

HGD, displasia de alto grado equivale a Tis. T4: El tumor invade las estructuras adyacentes

Para muchos cánceres, **las combinaciones TNM corresponden a uno de los cinco estadios posibles**. Los **critérios** para los estadios **difieren según los tipos** diversos de cáncer. Por ejemplo, el cáncer de vejiga T3 N0 M0 es estadio III; mientras que el cáncer de colon T3 N0 M0 es estadio II.

Estadio	Definición
Estadio 0	Carcinoma in situ.
Estadio I, Estadio II y Estadio III	Los números más altos indican enfermedad más extensa: Un tamaño mayor del tumor o diseminación del cáncer afuera del <u>órgano</u> en donde se formó originalmente hacia los ganglios linfáticos vecinos o a <u>órganos</u> o tejidos cercanos al sitio del tumor primario
Estadio IV	El cáncer se ha diseminado a <u>órganos</u> o tejidos <u>distantes</u>

TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Factores que determinan la opción terapéutica

Hay muchos tipos de tratamiento para el cáncer. Las opciones y recomendaciones de tratamiento dependen de varios factores:

- **El Tipo de Cáncer:** localización del tumor primario, tipo histológico con su gradación (grado de diferenciación celular), características biológicas (marcadores celulares, hormonales..) y citogenéticas.
- **La Extensión:** Estadio en el que se encuentra
- **Otros factores:** edad del paciente, estado de salud general ó reserva fisiológica, posibles efectos secundarios.

Objetivos

En función de todos estos factores hay situaciones diferentes y el tratamiento puede tener diversos objetivos. **Los principales objetivos de un plan de tratamiento del cáncer son:**

- El tratamiento curativo
- El tratamiento para alargar la supervivencia y/o mantener el máximo posible de calidad de vida

En estadios avanzados, son importantes los cuidados paliativos para proporcionar confort y alivio terapéutico/analgésico.

Tratamiento multidisciplinar

Algunas personas con cáncer solo recibirán un tipo de tratamiento. Sin embargo, la mayoría reciben una combinación de ellos. En la atención al cáncer, a menudo trabajan juntos varios especialistas para crear un plan de tratamiento integral. Esto se denomina **equipo ó tratamiento multidisciplinar**, que cuenta con la colaboración de cirujanos, oncólogos, radioterapeutas, médicos de familia, etc.

Tipos ó modalidades de tratamiento

CIRUGÍA ONCOLÓGICA: La cirugía en la actualidad sigue siendo un tratamiento eficaz para muchos tipos de cáncer. Distinguimos entre cirugía convencional ó de mínima invasión.

○ Tipos de cirugía convencional

Extirpación de tumor, cirugía curativa o primaria. Es el tipo más frecuente.

Consiste en la extirpación del tumor y parte del tejido que lo rodea, que recibe el nombre de margen. La extirpación puede usarse como único tratamiento o en combinación con otros.

Otras:

Cirugía de reducción de masa. Cuando no es posible extirpar por completo un tumor o pudiera causar un daño excesivo.

Cirugía Diagnóstica. Biopsia quirúrgica. Permite formular un diagnóstico definitivo.

Cirugía paliativa. Se utiliza para aliviar los efectos secundarios causados por un tumor. Desempeña un papel importante en la mejora de la calidad de vida de pacientes con cáncer avanzado o diseminado (alivio del dolor, presión, hemorragias, colocación sonda de alimentación, etc..)

Cirugía reconstructiva. Puede hacerse al mismo tiempo que la cirugía de extirpación del tumor o posteriormente.

Cirugía preventiva. Reduce el riesgo de desarrollar cáncer. Ejemplo: extirpación de pólipos precancerosos en el cáncer de colon.

○ **Tipos de cirugía mínimamente invasiva.** A través de una o más incisiones pequeñas, que generalmente tienen tiempos menores de recuperación. Ejemplo: **Cirugía laparoscópica** (cirugía mínimamente invasiva del abdomen), **cirugía con láser**, **criocirugía**, **cirugía en endoscopia...**

QUIMIOTERAPIA. Es el uso de fármacos denominados **Quimioterápicos ó citostáticos ó antineoplásicos que interfieren con la biología de las células tumorales** con el objetivo de impedir que proliferen. Hay mucha diversidad de fármacos que tienen diferentes mecanismos de acción.

La quimioterapia clásica, estándar, tradicional o citotóxica utiliza fármacos que actúan evitando la proliferación celular con un mecanismo de acción que consiste en interrumpir el proceso de mitosis e interferir el ciclo celular.

Debido a que las células cancerosas crecen y se dividen más rápido que las sanas, la quimioterapia las destruye más rápido que al resto. No obstante, también causa daño a otras células en crecimiento (mucosas, epitelios), lo que provoca algunos de sus efectos secundarios.

Tabla 1. Clasificación de medicamentos quimioterapéuticos según el mecanismo de acción

LUGAR DEL EFECTO	FAMILIA	MEDICAMENTOS
Agentes que intervienen en mitosis independientes de fase del ciclo celular	-Alquilantes	-Busulfan, mefalan, carmustina, temozolamida, ciclofosfamida, ifosfamida
	-Platinos	-Cisplatino, oxaliplatino y carboplatino
	-Antibióticos	-Antraciclinas
Dependientes de fase del ciclo celular		
Fase G1	-Inhibe la síntesis de proteínas	-L-asparaginasa
Fase S	-Inhibe la síntesis de ADN	-Antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I y II
Fase G2	-Inhibe la síntesis de ADN, proteínas post fase S	-Bleomicina
Mitosis	-Inhibe la formación de huso mitótico	-Alcaloides de vinca y taxanos

Actualmente existen **otros tipos de fármacos antineoplásicos**, que difieren en su mecanismo de acción. Los más recientes se conocen como **terapia dirigida**, que pretenden ser más selectivos dañando las células cancerosas mediante el bloqueo de los genes o las proteínas que expresan. Se explica posteriormente.

La quimioterapia se puede usar: Antes de la cirugía o la radioterapia para reducir tumores ó después para destruir cualquier célula cancerosa residual; Como único tratamiento, por ej., para tratar neoplasias hematológicas como leucemias y linfomas, procesos considerados en su mayoría sistémicos ó generalizados desde el momento diagnóstico; Para cáncer recurrente, metastásico etc.

La más habitual es la Quimioterapia intravenosa (i.v.) pero también hay otros tipos de administración como la oral, intraperitoneal, etc.

RADIOTERAPIA. Consiste en la utilización de radiación ionizante (ó de alta energía) para la destrucción de células cancerosas.

La radioterapia se puede utilizar como tratamiento principal o como una terapia adyuvante administrada de forma combinada. También puede ser paliativa, para reducir los tumores, la presión, el dolor u otros síntomas.

El tipo más común es la **Radioterapia de Haz Externo**, que consiste en aplicar la radiación desde una máquina externa al organismo. La máquina normalmente utilizada para crear el haz de radiación se llama acelerador lineal o linac. Se utilizan computadoras con software especial para ajustar el tamaño y la forma del haz y dirigirlo para atacar al tumor sin afectar el tejido sano que lo rodea.

Existen otras modalidades: **Radioterapia interna ó braquiterapia** (aplicación de material radioactivo en el núcleo tumoral mediante implante, aguja, catéter, semillas etc.) **Radioterapia sistémica** (utiliza materiales radioactivos, como el yodo 131 o el estroncio 89, que pueden administrarse vía oral ó i.v.)

HORMONOTERAPIA. Se basa en utilizar medicamentos que interfieren con la producción o acción de hormonas, con el objetivo de disminuir la velocidad de crecimiento de algunos tipos de cáncer que afectan a tejidos hormonodependientes, como los de mama, ovario ó próstata. Ejemplo: anti-estrógenos como el tamoxifeno en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos.

INMUNOTERAPIA Ó TERAPIA BIOLÓGICA

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento que ayuda al sistema inmunitario a combatir el cáncer. Consiste en usar moléculas diseñadas mediante técnicas de ingeniería genética, que destruyen las células cancerosas ó evitan su proliferación utilizando la capacidad del sistema inmunitario. Entre ellas:

- **Citocinas.** Es una inmunoterapia no específica. Se utilizan:
 - **Interferón (interferón alfa** (Roferon-A, Intron A, Alferon) es el tipo que se usa con más frecuencia en el tratamiento del cáncer)
 - **Interleuquinas [IL]** (La interleuquina-2, **IL-2**, o aldesleuquina (Proleukin), se utiliza para tratar el cáncer de riñón y de piel, incluido el melanoma)
- **Anticuerpos monoclonales.** Es una inmunoterapia específica, el anticuerpo monoclonal está dirigido contra una proteína específica de las células cancerosas y no afecta al resto. Ejemplos: trastuzumab (Herceptin), Cetuximab (Erbix). (Tener en cuenta que el sufijo mab corresponde a *monoclonal antibody*)
Si bien se considera a los anticuerpos monoclonales como un tipo de inmunoterapia, también se los clasifica como un tipo de terapia dirigida

TERAPIA DIRIGIDA. Es un tratamiento que se dirige **a los genes ó a las proteínas específicos del cáncer, ó a las condiciones del tejido** que contribuyen a su proliferación y supervivencia. Las terapias dirigidas son una forma prometedora de **personalizar el tratamiento contra el cáncer**, pero pueden tener inconvenientes: se pueden desarrollar efectos secundarios y/o resistencia al tratamiento. Ejemplos de terapia dirigida:

- **Anticuerpos monoclonales.** Como el citado para el cáncer de mama de receptores HER2 positivos, Herceptin®, nombre genérico: trastuzumab, dirigido contra dichos receptores.
- **Inhibidores de Proteína Kinasa.** Como el citado para leucemias, Imatinib.
- **Inhibidores de la angiogénesis.** El objetivo de las terapias antiangiogénicas es eliminar al tumor bloqueando el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos.
- **Terapia celular dirigida.** Terapia con células T del propio paciente. Se extraen células T por aféresis y se modifican genéticamente mediante “vectores” virales, para que reconozcan una proteína determinada presente en las células tumorales. Se infunden al paciente sus células T “reprogramadas” que reconocen y destruyen las

células portadoras de la proteína. Por ej. en Leucemias agudas de células B, con células T reeducadas para reconocer y destruir las células B que tienen la proteína CD19.

Estos otros tipos de tratamiento: Hormonoterapia, terapia biológica y dirigida, son también antineoplásicos y se recogen en la tabla de quimioterapia.

Tabla 1. Clasificación de medicamentos quimioterapéuticos según el mecanismo de acción

LUGAR DEL EFECTO	FAMILIA	MEDICAMENTOS
Acción en receptores de crecimiento o factores de crecimiento	-Inhibidores de receptores de estrógeno -Inhibidores de receptor de andrógenos -Inhibidores de receptores crecimiento epidérmico involucrados con el crecimiento celular	-Tamoxifeno, inhibidores de aromatasas, fulvestrant -Acetato de ciproterona, flutamide y bicalutamide -Trastuzumab, cetuximab, lapatinib, erlotinib, ginitinib, lapatinib
Inhibición de la angiogénesis	-Inhibidores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el endotelio vascular -Inhibición de crecimiento endotelial	-Bevacizumab -Talidomida
Acción sobre la transducción de señales tirosin kinasa involucrados en crecimiento	-Inhibidores de la activación de transducción señales por tirosin kinasas relacionadas con proliferación celular -Inhibición de la vía de transducción mTor	-Imatinib, dasatinib, sorafenib y sunitinib -Everolimus y temsirolimus

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE Ó PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (Clásicamente trasplante de médula ósea)

Se recomienda con frecuencia como opción de tratamiento para **Neoplasias hematológicas** como **leucemia**, **mieloma múltiple** y algunos tipos de **linfoma**. Hay dos tipos principales: autólogo, en el que donante y paciente son la misma persona, el paciente recibe sus propias células madre (en distintos momentos evolutivos de la enfermedad) y alogénico, en el que el donante es otra persona histocompatible (de antígenos HLA)

Las células se obtienen del donante a partir de sangre periférica por aféresis, previa estimulación de su salida de la médula ósea con factores de crecimiento hematopoyético ó a partir de sangre de cordón. El paciente ó receptor se “acondiciona” con quimio/radioterapia y luego se le administran las células mediante **infusión** intravenosa.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Comprende tres áreas de educación para la salud: Prevención, Protección y Promoción.

Prevención. Incluye medidas como:

- **Diagnóstico precoz** con programas de screening ó cribado que consiste en aplicar sistemáticamente una prueba de detección en una población asintomática de anomalías indicadoras de cáncer ó lesiones precancerosas. Ej. Screening de cáncer de cérvix (citología), mama (mamografías), colon y recto (sangre oculta en heces, colonoscopia)
- **Vacunación.** No hay vacunas contra el cáncer pero sí para infección por agentes biológicos que pueden desencadenarlo. Es el caso del VPH (Virus Papiloma Humano) o VHB (Virus de Hepatitis B), ambos en el calendario infantil de vacunación.

Protección

Es el caso de medidas frente a factores externos que actúan como carcinógenos: radiación ionizante, tóxicos químicos, etc.

Promoción de la salud

Incluye la información a la población sobre los hábitos y conductas, tanto de riesgo como favorecedoras de la salud, con el fin de promover formas de vida saludables. Ej. la difusión del Código europeo contra el cáncer:

- **No fumes:** si fumas, déjalo lo antes posible. Si no puedes dejar de fumar, nunca fumes en presencia de no fumadores.
- **Evita la obesidad.**
- Realiza alguna **actividad física** de intensidad moderada todos los días.
- Aumenta el consumo de **frutas, verduras y hortalizas variadas**, come al menos 5 raciones al día. Limita el consumo de alimentos que contienen grasas de origen animal.
- Si bebes **alcohol**, modera el consumo a un máximo de dos consumiciones diarias, si eres hombre, o a una, si eres mujer.
- Evita la exposición excesiva al **Sol**
- **Aplica estrictamente la legislación** destinada a prevenir cualquier exposición a sustancias que pueden producir cáncer. Cumple todos los consejos de salud y de seguridad sobre el uso de estas sustancias. Aplica las normas de protección radiológica.
- Las mujeres a partir de los 25 años deberían someterse a pruebas de **detección precoz del cáncer de cuello de útero.**
- Las mujeres a partir de los 50 años deberían someterse a una mamografía para la **detección precoz de cáncer de mama.**
- Los hombres y las mujeres a partir de los 50 años deberían someterse a pruebas de **detección precoz de cáncer de colon.**
- Participa en **programas de vacunación** contra el virus de la **hepatitis B.**

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer es la segunda causa de muerte por detrás de las enfermedades cardiovasculares.

Su **incidencia aumenta** cada año en España pero también **disminuye su mortalidad** debido a avances en: el **Diagnóstico precoz** (Mamografía, PSA en cáncer de Próstata, Papanicolaou en cáncer de cuello uterino, Colonoscopia/test de sangre oculta en heces en cáncer colorrectal), el **Tratamiento médico y quirúrgico** y el Desarrollo de **terapias dirigidas**, más específicas y menos tóxicas. El envejecimiento de la población y la supervivencia cada vez mayor han aumentado el número de personas que lo padecen.

- Un factor de riesgo importante para el cáncer es la **edad**. Dos terceras partes de todos los casos ocurren en personas mayores de 65 años (posible acúmulo de lesiones genéticas)

En Febrero de 2014 la agencia internacional de investigación en cáncer (IARC) publicó el informe **GLOBOCAN 2012**, en el que se actualizaron las cifras de incidencia y mortalidad por cáncer en el mundo.

Cinco localizaciones de cáncer más frecuentes en España en 2012 (según total de nº de casos, siguiendo orden decreciente).

	Hombre	Mujer	Ambos Sexos
1º	Próstata	Mama	Colorrectal
2º	Pulmón	Colorrectal	Próstata
3º	Colorrectal	Cuerpo de Útero	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

La tabla muestra los cinco tipos de cáncer más frecuentes en España en 2012

Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.

FUENTE: (El Cáncer en España 2014 .www.seom.org)