



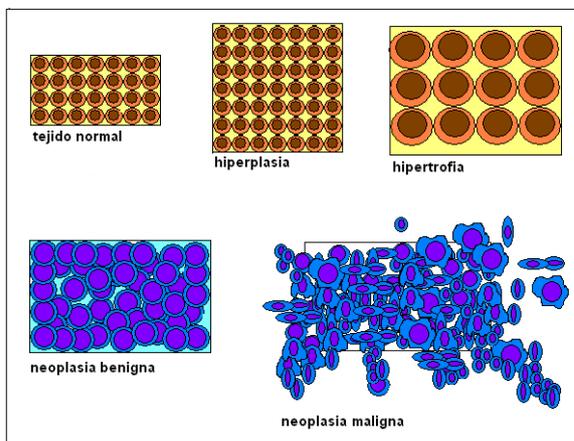
Apuntes de Clases Neoplasias 1. Aspectos Generales

Autora: Prof. Inés Pepper

NEOPLASIAS

El término neoplasia significa literalmente "nuevo crecimiento". Básicamente, las neoplasias son disturbios del crecimiento caracterizados por **una proliferación celular anormal, excesiva, sin detención y sin sentido biológico alguno**. Esta proliferación excesiva se manifiesta como el surgimiento de una masa anormal de tejido, la cual puede formar una entidad sólida o bien ser de células libres o circulantes. Las neoplasias pueden surgir de cualquier tejido del organismo y es un fenómeno que puede afectar a todas las especies de metazoos, incluyendo a los vegetales.

Las neoplasias conforman una gran variedad de entidades clínicas, son de carácter **no adaptativo** y en su base hay una alteración de la respuesta de las células neoplásicas a los mecanismos que regulan la proliferación celular. Su crecimiento es virtualmente autónomo ya que sólo depende del huésped en cuanto a nutrición, irrigación y a veces a estímulos hormonales. El crecimiento neoplásico suele no ser uniforme a lo largo del tiempo, presentando etapas de mayor o menor crecimiento e incluso, en ocasiones, detención y regresión. Estas y otras características permiten distinguirlas claramente de otras alteraciones que afectan a la masa tisular tales como hiperplasia e hipertrofia.



Antes de profundizar en el tema, es necesario aclarar la nomenclatura utilizada en estas patologías. De acuerdo a su comportamiento o evolución clínica, se distinguen **Neoplasias Benignas y Neoplasias Malignas**. Las neoplasias malignas se denominan **Cáncer**, palabra acuñada por los antiguos griegos que significa cangrejo (kankros). El término benigno se aplica a neoplasias que generalmente no ponen en juego la vida del paciente, que crecen lentamente y que no se diseminan a distancia.

En general son extirpables quirúrgicamente sin presentar recidivas. Evidentemente, el grado de compromiso y peligrosidad que presentan, dependerá de su ubicación anatómica y tamaño. Así, una neoplasia benigna ubicada en cerebro, puede provocar la muerte del paciente. Las neoplasias malignas o cáncer son de crecimiento rápido, invaden y destruyen tejidos, se diseminan a órganos distantes y llevan al individuo a la muerte a menos que se lo someta a un tratamiento oportuno y adecuado.

Características generales de las Neoplasias:

Las principales características que permiten distinguir a las neoplasias benignas de las malignas se refieren a modo de crecimiento, comportamiento en

relación a tejidos y órganos vecinos, características histopatológicas o tisulares y características citológicas.

El modo de crecimiento de las neoplasias benignas es generalmente expansivo con formación de una cápsula que lo separa de los tejidos vecinos. Las malignas en cambio, crecen infiltrando, invadiendo y reemplazando al tejido circundante, lo cual se traduce en una destrucción del tejido incluyendo vasos y terminaciones nerviosas y en una insuficiencia del órgano afectado. La velocidad de crecimiento es generalmente lenta y progresiva en las benignas, pudiendo detenerse o regresar en algunos casos.

Las neoplasias malignas en cambio, presentan una velocidad de crecimiento que depende de la etapa de su evolución y del tipo de cáncer. Algunos suelen presentar una velocidad de crecimiento lenta durante años (etapa asintomática), hasta que en una determinada etapa inician un crecimiento muy rápido que mata al huésped en poco tiempo. Otros en cambio, presentan un comportamiento muy agresivo desde el inicio, aumentando rápidamente de tamaño, diseminándose y produciendo la muerte unos pocos meses después de su detección. La rapidez del crecimiento canceroso se correlaciona con el grado de diferenciación de las células que lo componen. Los cánceres muy anaplásicos, esto es muy poco diferenciados, suelen ser más agresivos que aquellos más diferenciados.

El comportamiento en relación a tejidos y órganos vecinos es también diferente en ambos tipos de neoplasias. En las benignas, el tejido neoplásico empuja al tejido circundante, sin provocarle mayores alteraciones a menos que su localización, en zonas de estructuras rígidas, le impida su expansión. En este caso, el tejido neoplásico comprime al tejido circundante, produciendo diversas alteraciones tales como dolor, obstrucción de conductos, isquemia etc. Las neoplasias malignas, como se ha dicho, presentan un modo de crecimiento altamente destructivo, infiltrando, invadiendo, alterando y reemplazando el tejido circundante.

Estas generalizaciones, son sin embargo, bastante relativas. En muchas ocasiones el comportamiento de neoplasias benignas y malignas difiere del que hemos descrito. Tal es así que existen neoplasias benignas que presentan una velocidad de crecimiento mayor que neoplasias malignas. Recordemos que el crecimiento neoplásico depende en cierta medida de condiciones propias del huésped tales como nutrición y niveles hormonales. Asimismo, existen neoplasias benignas que carecen de cápsula (hemangiomas) y neoplasias malignas que presentan estructuras similares a una cápsula (carcinoma de células renales).

En todo caso, la característica que mejor permite diferenciar ambos tipos de neoplasias es la **potencialidad de generar metástasis** que presentan las neoplasias malignas y que está ausente en la benignas. La metástasis, como veremos más adelante, surge a raíz de la colonización por células cancerosas, de órganos distantes de la neoplasia primaria.

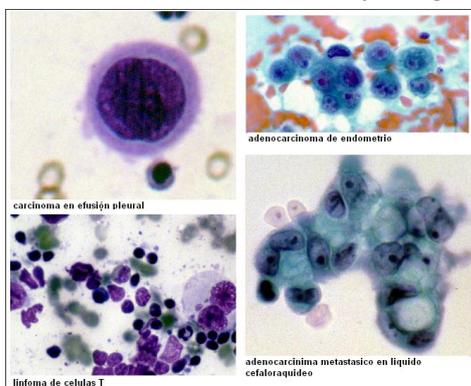
Las características histopatológicas y citológicas de las neoplasias permiten, en la mayoría de los casos, establecer su carácter de benigna o maligna. Sin embargo, es importante recalcar que no hay un límite preciso entre ambas, existiendo muchas ocasiones en que neoplasias de comportamiento relativamente benigno presentan características citológicas que suponen malignidad y viceversa. El histopatólogo debe efectuar un estudio acabado de múltiples aspectos estructurales de la muestra que está examinando y relacionar sus hallazgos con las historia clínica del paciente portador de esa neoplasia para llegar a un diagnóstico acertado.

Las características de las células parenquimatosas de las neoplasias son las más importantes para su diagnóstico histopatológico. Entre estas, el **grado de diferenciación** de las células es el aspecto de mayor relevancia. Existen neoplasias cuyas células son diferenciadas, en otras son parcialmente diferenciadas y en otras, totalmente indiferenciadas (anaplásicas). En general las neoplasias benignas presentan células homotípicas, vale decir, con un grado de diferenciación similar a las del tejido que les dió origen. Por ejemplo, el tejido del fibroma ovarico mostrado en la

lámina anterior muestra la presencia de numerosos y apretados fibroblastos. Existen neoplasias benignas con gran cantidad de estroma, (desmoplasia), que muchas veces comprimen al tejido como se aprecia en este fibroadenoma mamario

Las neoplasias malignas pueden ser desde bien diferenciados hasta totalmente anaplásicas. Tal como se observa en la figura que sigue, el grado de diferenciación es diferente y ello se correlaciona por supuesto con la evolución de la enfermedad. En el primer panel vemos un adenoma pleomórfico, que es considerado benigno, luego en el carcinoma gástrico se aprecia que aun se mantiene la estructura glandular, lo que denota un relativo grado de diferenciación. Mas adelante en el carcinoma de células escamosas, el parecido de las células con aquellas que les dio origen es menor. Finalmente en el carcinoma anaplásico de endometrio se puede observar una alto grado de pleomorfismo, aberraciones y monstruosidades celulares y mitosis atípicas.

La **anaplasia** es considerada como la característica citológica principal que denota malignidad. Existen evidencias contundentes que apuntan a que el cáncer surge de la transformación de una célula stem indiferenciada presente en los tejidos. De acuerdo a esto, las neoplasias malignas diferenciadas representarían neoplasias que surgieron de una célula indiferenciada y que han ido diferenciándose con el tiempo. Las neoplasias anaplásicas estarían conformadas por células inicialmente indiferenciadas que no lograron diferenciarse a lo largo de su evolución. Las neoplasias malignas anaplásicas presentan una serie de características morfológicas y funcionales: las células y núcleos son pleomórficos, vale decir, en una misma neoplasia hay células y núcleos de diferente tamaño y forma; la disposición celular es desordenada (displasia) habiéndose perdido la arquitectura normal del tejido; los núcleos son aneuploides, generalmente hiper cromatínicos y el citoplasma es basófilo; presentan uno o más nucleolos de gran tamaño; la relación núcleo/citoplasma está aumentada (1:1 en vez de 1:4 o 1:6 que es lo normal). Además de anaplasia, las neoplasias malignas presentan generalmente múltiples mitosis, algunas de ellas atípicas, polinucleación, aneuploidías y diversas atípicas y monstruosidades celulares. Observe dichas alteraciones en las láminas que siguen:



El estroma vascularizado es un factor crítico para la supervivencia y crecimiento de una neoplasia ya que le aporta nutrición y oxígeno. Las neoplasias benignas, debido a su crecimiento relativamente lento, tienen en general una adecuada cantidad de estroma, incluyendo muchas veces una cápsula fibrosa. Las células cancerosas secretan un factor angiogénico que induce la proliferación de vasos en el estroma. Sin embargo, cuando su tamaño es muy grande y su crecimiento muy rápido, la irrigación se hace insuficiente y el centro de la masa tumoral sufre necrosis. Esto

tiene una serie de consecuencias nefastas para el enfermo, ya que conduce a hemorragias, infecciones etc.

Características bioquímicas de las células neoplásicas:

Las células cancerosas presentan diversos cambios bioquímicos a lo largo de su evolución, sin embargo ninguno de ellos es exclusivo del estado canceroso.

A medida que las células malignas se van haciendo más anaplásicas, la maquinaria enzimática se simplifica, manteniéndose vigentes sólo las funciones metabólicas básicas necesarias para vivir y multiplicarse. Sin embargo la inestabilidad genética de las células cancerosas trae como consecuencia, en algunos casos, la síntesis ectópica de hormonas u otros productos específicos. Así, algunos tipos de cáncer broncogénico secretan hormona tiroídea, algunos fibrosarcomas que secretan insulina, etc. La consecuencias que produce esta secreción de hormonas sobre el paciente forma parte del denominado **síndrome paraneoplásico**. Otros cánceres expresan receptores para hormonas, respondiendo a su estimulación y constituyendo los llamados cánceres hormonodependientes. Esta característica es utilizada en el

tratamiento de algunas neoplasias con hormonas por ejemplo, tratamiento de cáncer de próstata con estrógenos.

Algunos cambios bioquímicos que suelen observarse en células cancerosas son:

- a) Disminución del cAMP y aumento del cGMP.
- b) Alteración en la fosforilación de proteínas.
- c) Síntesis de Factor de Crecimiento Tumoral (TGF) el que estimula la proliferación celular.
- d) Secreción de proteasas y otras enzimas que facilitan la metástasis.
- e) Pérdida o modificación de glicoproteínas de membrana lo que se manifiesta como una menor adhesividad intercelular. Esto facilita también la metástasis.
- f) Alteración de la permeabilidad de la membrana citoplasmática y en sus cargas de superficie.
- g) Presencia de neoantígenos responsables del surgimiento de respuestas inmunes adaptativas tendientes a eliminar las células cancerosas.
- h) Expresión cualitativa o cualitativamente alterada de receptores para factores de crecimiento (G.F.)
- i) Secreción alterada de factores de crecimiento.

Principales alteraciones citogenéticas:

Se ha descrito gran cantidad de alteraciones citogenéticas en la mayoría de los cánceres humanos. **Estas anormalidades cromosómicas pueden ser causa o consecuencia del fenómeno canceroso.** Así, en algunos tipos de cáncer las alteraciones cromosómicas no son al azar y se repiten en un alto porcentaje de los casos. Esto sugiere que son un evento primario en el desarrollo de esos cánceres. Por otro lado, al progresar el crecimiento canceroso, se observa una inestabilidad genética cada vez mayor lo que se traduce en el surgimiento de diversas alteraciones cromosómicas que surgen al azar.

Las **anormalidades específicas** o primarias más comunes son **las translocaciones balanceadas, las deleciones cromosómicas y las manifestaciones citogenéticas de amplificaciones génicas.** Estas anormalidades han sido identificadas en la mayoría de las leucemias y linfomas y últimamente en neoplasias no hematopoyéticas. Por ejemplo, el cromosoma filadelfia (Ph1) presente en leucemia mielógena crónica representa una translocación balanceada entre los cromosomas 22 y 9 y está presente en un 90% de los casos. En el Linfoma de Burkitt se observa una translocación entre los cromosomas 8 y 14. En el Retinoblastoma existe una deleción de la banda q14 en el cromosoma 13. Como veremos más adelante, estas alteraciones se relacionan con activación de proto-oncogenes y genes supresores, eventos responsables en primera instancia de la transformación maligna.

Principales repercusiones clínicas de las neoplasias.

Las **Neoplasias Benignas** pueden causar daño significativo al huésped a través de cuatro mecanismos fundamentales:

- a. Ejerciendo **presión** sobre conductos, vasos sanguíneos u órganos. Esto se traduce en obstrucción, isquemia y atrofia respectivamente. Ejemplos: ictericia por obstrucción de conductos biliares, obstrucción de uréter por adenoma prostático, compresión de hipófisis o áreas cercanas por adenoma hipofisiario, parálisis por compresión de área motora por un glioma, etc.
- b. Presentando **actividad funcional**. Las neoplasias benignas de tejido endocrino elaboran hormonas con mayor frecuencia que las malignas correspondientes. Las consecuencias clínicas de este hecho dependerán de la hormona en cuestión.
- c. Presentando **ulceración, hemorragias e infecciones** especialmente cuando están ubicadas en superficies corporales (piel, mucosas).

d. Sufriendo **malignización** lo cual es poco frecuente a excepción de algunas neoplasias tales como pólipos adenomatosos de colon que se malignizan en un gran porcentaje de los casos.

Las manifestaciones clínicas de las **Neoplasias Malignas** revisten una mucho mayor gravedad y se deben en general a cuatro propiedades que estas presentan: crecimiento expansivo, crecimiento infiltrativo, crecimiento destructivo y necrosis de la neoplasia.

a. Crecimiento expansivo: hinchazón y aumento del tamaño del órgano afectado. Ejemplos: presencia de tumoraciones en la superficie corporal y conductos, linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia. Obstrucción del tracto respiratorio con manifestaciones tales como tos, ronquera y disnea. Obstrucción del tracto alimentario con problemas tales como disfagia, vómitos, distensión abdominal, constipación y cólicos. Obstrucción de conductos biliares y pancreáticos con presencia de ictericia. La presión provocada por la masa de tejido neoplásico puede manifestarse como dolor, edema y exudación en serosas (pleura, pericardio, peritoneo, etc).

b. Crecimiento infiltrativo: fijación de órganos normalmente móviles a la palpación por ejemplo, de nódulos en la piel, tiroides, mama y cérvix. Dolor por infiltración de diversos plexos nerviosos. Parálisis por alteración de los plexos braquial, lumbrosacro y otros.

c. Crecimiento destructivo: pérdida de la continuidad conduciendo a fracturas de huesos y perforación de los tractos respiratorio, alimentario y genitourinario. Impedimento motor y sensorial cuando afecta al sistema nervioso central. insuficiencia del órgano afectado, por ejemplo, anemia, neutropenia y trombocitopenia en algunas leucemias y mielomas, hipofunción hormonal cuando afecta glándulas endocrinas, etc..

d. Necrosis del tumor: efectos locales tales como ulceraciones que no cicatrizan. Hemorragias: hemoptisis, melena, hematuria, metrorragia, sangramiento postmenopáusico, etc.

Infecciones e inflamaciones que producen dolor, fiebre y malestar. La presencia e intensidad de estas manifestaciones dependerá obviamente de la localización de la neoplasia, de su tiempo de evolución, tamaño, velocidad de crecimiento y grado de anaplasia.

Existe además una serie de **manifestaciones generales** que son compartidas por la mayoría de los pacientes de cáncer, independientemente de la naturaleza de su neoplasia. Estas incluyen:

Pérdida de peso que puede llegar a caquexia. Entre los mecanismos responsables se cuentan el efecto de productos tóxicos del tumor, baja síntesis proteica, anorexia, competencia metabólica y aumento de los requerimientos calóricos.

Anemia como consecuencia de hemorragias, depresión de la médula osea y bajo nivel nutricional. Cabe hacer notar que los distintos tratamientos para el cáncer, especialmente quimio y radioterapia provocan una depresión hematopoyética importante.

Inmunodepresión. Las respuestas inmunes tanto inespecíficas (inflamación) como específicas (humoral y celular) se ven afectadas por la presencia del cáncer y con mayor razón si el paciente está sometido a tratamientos con drogas citostáticas o con radiación. Esto se manifiesta como una mayor susceptibilidad a padecer estados infecciosos de diversa índole.

Fiebre por efecto de pirógenos exógenos y endógenos liberados a raíz de infecciones, inflamaciones y respuestas adaptativas.

Otras: insuficiencia renal, dolor, anorexia e hiperactividad hormonal en algunos casos.

De todos los mecanismos de agresión de las neoplasias malignas, la **Metástasis** es aquel que más seriamente compromete la vida del paciente. En todo cáncer, por definición, existe la **potencialidad** de generar metástasis, esto es, de colonizar órganos distantes con células cancerosas generando masas neoplásicas secundarias. Su presencia reproduce en otros órganos, los efectos nocivos de la

neoplasia primaria. El paciente, en etapa terminal, puede presentar múltiples focos metastásicos, hablándose en este caso de cáncer diseminado en el cual no hay mayores posibilidades de tratamiento y mejoría.

La probabilidad de metastatizar de una neoplasia depende de una serie de características tales como tejido de origen, grado de anaplasia, etapa evolutiva y estado general del paciente. Así, existen cánceres altamente metastizantes tales como el melanoma maligno, adenocarcinoma mamario, cáncer de colon, ovario, estómago y otros. Más aún, cada neoplasia presenta uno o más lugares preferenciales para establecer metástasis.

Uno de los tipos de cáncer con mayor potencial de generar metástasis

Existen también neoplasias malignas que muy raramente metastatizan tales como el cáncer de células gliales del S.N.C. y el carcinoma de células basales de la piel.

Principios de diagnóstico y tratamiento

El cáncer es considerado por la población en general como una enfermedad "incurable". Esto se debe, en parte, a la alta mortalidad que produce debido a que se diagnostica tardíamente. Es una enfermedad de larga evolución que suele dar sintomatología cuando ya es tarde para un tratamiento efectivo. Es por lo tanto de vital importancia un diagnóstico precoz, en etapas en que aún se puede salvar la vida del paciente con un tratamiento adecuado. Existen sin embargo, neoplasias malignas que responden efectivamente al tratamiento.

La consulta al médico ante cualquier síntoma que sugiera la presencia de una neoplasia maligna es considerada como primera norma básica en el diagnóstico oportuno del cáncer. El Instituto Nacional del Cáncer de EEUU ha elaborado una lista de ocho condiciones que, al estar presentes en una persona, lo debieran inducir a consultar:

- 1.- Cambio en una verruga o lunar.
- 2.- Nódulo en el pecho u otra parte (autopalpación).
- 3.- Herida que no cicatriza.
- 4.- Hemorragia de cualquier fuente (hemoptisis, melena, metrorragia).
- 5.- Ronquera persistente o tos persistente.
- 6.- Dificultad en tragar o indigestión persistente.
- 7.- Cambio persistente en los hábitos urinarios y fecales.
- 8.- Pérdida de peso sin causa aparente.

La actitud del equipo médico es también muy importante en la detección precoz del cáncer. Un exámen físico completo y una anamnesis acuciosa en la atención primaria son de gran importancia ya que permiten sospechar de la existencia de enfermedad maligna en pacientes que consultan por otras afecciones. Ante la más leve sospecha, se debe descartar la presencia de neoplasias mediante los numerosos métodos de diagnóstico actualmente existentes.

Entre los métodos de diagnóstico precoz que se efectúan o debieran ser efectuados en forma periódica a la población susceptible o de alto riesgo, se cuentan el estudio citológico de muestras provenientes del cuello uterino (Papanicolaou), de estómago, bronquios y otras secreciones orgánicas. La aplicación de estos métodos, ha permitido, por ejemplo, disminuir significativamente la mortalidad por cáncer cervicouterino. En Japón, la endoscopia gástrica y el análisis citológico ha significado una disminución drástica del cáncer de estómago, muy frecuente en ese país.

El tratamiento del paciente canceroso puede ser de distinta naturaleza dependiendo del tipo de tumor, su ubicación, el grado de anaplasia y la presencia o ausencia de metástasis.

En general existen cinco métodos no excluyentes en el tratamiento del cáncer: Cirugía, Radioterapia, Quimioterapia, Terapia Hormonal, y en forma más bien experimental, Inmunoterapia. Todos estos métodos terapéuticos presentan, sin embargo, problemas para el paciente.

La cirugía es el tratamiento más efectivo cuando el cáncer es resecable y no afecta masivamente a un órgano vital. Sin embargo, aumenta el riesgo de diseminación y metástasis y es inmunodepresora.

La radioterapia se aplica especialmente a cáncer cervicouterino, de mama, piel, cavidad oral, hueso, cerebro y en linfosarcomas y linfomas, con diversa probabilidad de éxito dependiendo del tamaño y localización entre otros. Como efectos adversos, produce lesiones tisulares en las zonas circundantes al tumor, diarreas y depleción de médula ósea entre otros.

Los principales **tratamientos hormonales** consisten en gonadectomía en carcinoma mamario y prostático. También se efectúa aplicación de hormonas en cáncer de mama, próstata, endometrio y tiroides. Esto puede traer como consecuencia, una masculinización en la mujer o feminización en el hombre.

La quimioterapia basa en la administración de drogas citostáticas, antimetabolitos y antibióticos. Estas drogas matan o detienen la proliferación de las células cancerosas.

Sin embargo, produce en los pacientes una serie de reacciones adversas debido a que la acción de los fármacos es inespecífica y afecta también a células de tejidos sanos. La quimioterapia produce inhibición de la hematopoyesis la que se traduce en anemia, leucopenia y trombocitopenia; inmunodepresión que aumenta la susceptibilidad a todo tipo de infecciones; efectos tóxicos, alopecia, ulceración de mucosas, alteraciones de la piel, malestar y vómitos entre otros.

Finalmente, **la inmunoterapia** se basa en que las células cancerosas poseen neoantígenos, pudiendo ser considerados como un alotrasplante aceptado. La inmunoterapia, aún en estado experimental, trata de ayudar al organismo a rechazar al tumor, estimulando de diversas maneras al sistema inmune adaptativo.

Los pacientes con cáncer presentan una serie de características psicológicas particulares que requieren de una actitud especial del equipo médico en su tratamiento. Se caracterizan por presentar desesperanza, sensación de pérdida de control, dificultad de aceptación de la muerte, angustia por miedo al dolor y la mutilación, miedo al abandono, sensación de soledad, rabia e impotencia. Es importante la existencia de un médico referente que asuma la responsabilidad de su tratamiento aún cuando este es efectuado por un equipo médico.

* * * * *