

Consideraciones sobre el Estado Actual del Tratamiento del Cáncer. Cánceres Curables y Cánceres Incurables. Perspectivas.

PROF. DR. CAMILO LARRAIN *

En los últimos 40 años se han obtenido progresos importantes en el tratamiento de los tumores malignos pues a la cirugía y a la radioterapia se ha sumado la quimioterapia antineoplásica de combinación que se ha demostrado como un arma terapéutica muy efectiva. Pese a estos avances terapéuticos la mortalidad por cáncer sigue siendo muy alta y en nuestro país es la segunda causa de muerte, aproximadamente 12.000 defunciones en 1982 (1), al igual que en USA (2), siendo la probabilidad de morir por cáncer antes de los 65 años en Chile de 15% (1). En rigor, es mejor no hablar de cáncer sino de cánceres, los que revisten múltiples modalidades y actualmente se reconocen 275 distintas variedades histológicas (3), las que presentan diferente ubicación, presentación, clínica y respuesta al tratamiento. Los progresos obtenidos en la terapéutica son dispares, hay cánceres curables y cánceres todavía incurables (los más frecuentes), la cifra de cánceres curables se aproxima al 46%, sea mediante la cirugía, cuando están localizados (28%), por la acción de los agentes quimioterapéuticos sumados a la cirugía o a la radioterapia (4%) o sólo por la quimioterapia, aun cuando haya metástasis visibles (2%) (4).

Reviste por lo tanto interés evaluar los logros terapéuticos obtenidos a la fecha en los diversos cánceres, revisar cuáles curan y cuáles no, analizar las diversas modalidades de tratamiento y la posibilidad de aumentar el porcentaje de curaciones o de prevenir la aparición de cánceres en un futuro próximo y éste es el propósito de esta revisión.

Si se analiza la frecuencia de los diversos cánceres se comprueba que ésta ha ido variando en el tiempo, algunos han disminuido de una manera ostensible, sea por cambios en los regímenes de vida (cáncer del estómago), o por medidas de prevención (cáncer del útero); otros han aumentado su frecuencia (cáncer del pulmón) y en otros no se ha modificado. En un estudio estadístico realizado en USA, en que se compara la frecuencia de cánceres entre los años 1930 y 1980, se comprueba que la mortalidad del cáncer del pulmón ha aumentado de 2,5 casos por 100.000 habitantes por año en 1930 a 45 en 1980, en cambio la tasa del cáncer del estómago que en 1930 era de 30 casos por 100.000 habitantes por año, descendió en 1980 a 4,5 casos. Algo similar ha ocurrido con el cáncer uterino, cuya tasa de 31 casos por 100.000 habitantes por año en 1930 ha descendido comparativamente a 8 casos en 1980. En ese mismo estudio se comprobó que las leucemias aumentaron su frecuencia al doble en ese lapso, el cáncer del colon no experimentó una variación en su frecuencia y el número de cánceres de la mama no ha

* *Departamento de Medicina
Sección Hematología*

disminuido en estos 50 años, pese a todos los esfuerzos realizados (2).

Una estimación de lo que ocurre en Chile es difícil de establecer, pues no disponemos de un registro nacional del cáncer (lo hubo a finales de la década de los 50) que nos permita saber el número de nuevos cánceres que se presentan anualmente. De acuerdo a la información que entrega Medina (5), basada en los datos del Ministerio de Salud, en 1982 hubo en Chile 11.967 defunciones por cáncer, lo que representa el 16% de todas las muertes con una tasa anual de muerte de 102 por 100.000 habitantes, en tanto que ese año se hospitalizaron 27.600 pacientes por esa causa en el país. La distribución de los tumores malignos es diferente a lo que se observa en USA. La mayor frecuencia está dada por el cáncer del estómago, neoplasia cuya tasa de mortalidad entre nosotros era de 35,8 por 100.000 habitantes en 1960, cifra más alta que la que se presentaba en USA en 1930 y sólo comparable con la del Japón, en 1980 siempre era la más alta pero había descendido a 23,2 sin que sepamos por qué, tal vez por cambios en la alimentación. El cáncer del útero se mantiene sin variación, el cáncer del pulmón ha aumentado notoriamente pero está muy por debajo de lo que se observa en otros países, la mayoría de los cánceres aumenta aunque moderadamente sobresaliendo en forma inexplicable el cáncer de la vesícula biliar, cuya tasa aumenta de 3 en 1960 a 6,9 en 1980 (Tabla N° 1) (5).

Tabla N° 1

CAMBIOS EN LAS TASAS DE MORTALIDAD DE TUMORES MALIGNOS EN CHILE, 1960 Y 1980*			
* Modificado de Medina y Csendes. Rev. Méd. Chile, 1983.			
Localización	Tasa por 100.000 Habitantes		
	1960	1980	Variación de Tasas
Estómago	35.8	23.2	- 12.6
Utero	7.9	8.0	+ 0.1
Pulmón	5.8	9.7	+ 3.9
Esófago	4.7	5.0	+ 0.3
Leucemias	3.9	3.3	+ 0.6
Mama	3.6	5.2	+ 1.6
Vesícula Biliar	3.0	6.9	+ 3.9
Intestino	2.9	3.2	+ 0.3
Próstata	2.8	3.6	+ 0.8
Linfomas	2.2	3.0	+ 0.8
Páncreas	2.1	2.9	+ 0.8
Riñón y Vejiga	2.0	1.3	- 0.7
Recto	1.9	1.8	+ 0.1
Laringe	0.5	0.8	+ 0.3
Piel	0.5	0.7	+ 0.2
Tiroides	0.4	0.4	0.0

* Modificado de Medina y Csendes. Rev. Méd. de Chile, 1983.

El pronóstico de los diversos cánceres ha ido mejorando como una consecuencia de los tratamientos que hoy se usan, cirugía, radioterapia de alto voltaje y poliquimioterapia antineoplásica, ello se hace evidente al estudiar los porcentajes de sobrevida de éstos a los 5 años comparando lo que ocurría en USA en 1960-63 y lo que se observa 20 años más tarde (Tabla N° 2). Hay cánceres que tienen un pronóstico favorable, algunos por los avances de la terapéutica, otros por las medidas de prevención y otros por las circunstancias que les son propias; eso se refleja en la tabla, y es el caso del cáncer del tiroides que ya tenía una alta sobrevida en 1960, ésta mejora notablemente en la década de los 80, algo similar sucede con el cáncer del

Tabla N° 2

TENDENCIAS EN PORCENTAJES DE SOBREVIVENCIA A LOS 5 AÑOS EN DIVERSOS CÁNCERES EN BLANCOS, U.S.A. 1960-1984

	1960-63 %	1979-84 %
Tiroides	83	92
Cuerpo uterino	73	88
Testículo	63	91
Melanoma de la piel	60	80
Mama	63	75
Vejiga	53	77
Enf. Hodgkin	40	74
Próstata	50	73
Cuello uterino	58	67
Laringe	53	66
Colon	43	54
Riñón	37	51
Recto	38	52
Linfoma no Hodgkin	31	49
Boca y faringe	45	53
Ovario	32	37
Leucemia	14	32
Mieloma	12	24
Cerebro	18	23
Estómago	11	16
Pulmón	8	13
Vesícula Biliar		
Esófago	4	7
Hígado	2	3
Páncreas	1	3

De Vita, Cancer. Principles and Practice of Oncology, 1989. (18)

útero y el cáncer del testículo, el que ha llegado a representar el modelo de cáncer sólido curable en el momento actual. El pronóstico ha mejorado en muchos cánceres y en algunos de una manera sobresaliente, sólo el 40% de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin sobrevivía más de 5 años en 1960, dos décadas después sobreviven en ese lapso 74 de cada 100 enfermos. Aún más, la Enfermedad de Hodgkin que era una afección de pronóstico uniformemente fatal a lo largo de los años, se transforma con la introducción de la quimioterapia de combinación, de la radioterapia de supervoltaje y de megavoltaje y el empleo de los aceleradores lineales en una condición altamente curable, su tratamiento de meramente paliativo pasa a ser curativo. La tasa anual de mortalidad se redujo en los últimos 20 años a la tercera parte y además se obtuvo la curación de pacientes que estaban en etapas avanzadas de la enfermedad (etapas 3 y 4) como lo demuestra el seguimiento a lo largo de casi 20 años de 188 casos de enfermedad de Hodgkin tratadas con poliquimioterapia de los que el 70% está vivo al cabo de ese plazo, eran casos destinados a morir en semanas o meses en la década de los 60 (6), una experiencia similar hemos tenido en el Hospital Clínico (7).

En otros cánceres el pronóstico también ha mejorado; pero este mejor pronóstico depende en gran medida del diagnóstico precoz, y un ejemplo es el cáncer de la mama, los tumores malignos de esta glándula que tienen una larga sobrevida son aquellos que en el momento del diagnóstico están localizados, tienen menos de 2 centímetros y no presentan adenopatías, en aquellos que tienen un tamaño entre 2 y 5 cms. y evidencian metástasis axilares pero no en otros sitios el pronóstico a 5 años es bastante bueno, aunque no tanto como en el grupo anterior. La sobrevida a los 5 años es de un 80% en los cánceres mamarios del primer grupo, porque es posible hacer el diagnóstico precozmente, dado que es superficial y con las campañas de divulgación el público puede encontrarlo fácilmente con la sola palpación de la mama; cuando estos tumores se diagnostican tardíamente, el pronóstico se ensombrece (Tabla N° 3).

Hay pues cánceres curables en alta proporción, pero desgraciadamente ello no sucede en todos. Es el caso del cáncer del ovario, tiene un buen pronóstico cuando está limitado a los ovarios no ha invadido la pelvis y no ha producido metástasis, en tal caso las enfermas están vivas a los 5 años en una elevada proporción (80%), pero un

Tabla N° 3

ETAPA CLÍNICA Y PRONÓSTICO EN CÁNCER DE LA MAMA		
Etapa	Frecuencia aproximada de la etapa en el momento del diagnóstico	Sobrevida aproximada a los 5 años
	%	%
I Tumor primario menor de 2 cms. sin metástasis ganglionares.	55 - 70	80
II Tumor primario mayor de 2 cms. y menor de 5 cms. ganglios no fijos sin metástasis distantes.	20 - 25	65
III Tumor mayor de 5 cms. o fijo a pared torácica o a piel, ganglios supraclaviculares.	10	40
IV Metástasis distantes.	10	10

*Henney J.E. y De Vita V.T. *Breast Cancer en Harrison's Principles of Internal Medicine*, 11ava. Edición, Mc Graw-Hill, Filadelfia 1987, pág. 1567.

reconocimiento precoz sólo se hace en el 15% de los casos y la mayor parte de los casos (el 70%) se diagnostican cuando ya tienen metástasis a la superficie del peritoneo y el porcentaje de sobrevida a los 5 años es ínfimo (tabla N° 4). Hay otros cánceres que son incurables, como sucede con la leucemia mieloide crónica (LMC), enfermedad que inicialmente mejora con la quimioterapia para después hacerse refractaria al tratamiento, situación que no se ha modificado sustancialmente en los últimos 40 años. En un estudio que se llevó a cabo en el Hospital Clínico en 77 pacientes con LMC seguidos desde el diagnóstico hasta su muerte el promedio de vida fue de sólo 3 años, sólo el 5% sobrevivió más de 5 años y a la larga todos fallecieron (8). En esta afección existe una traslocación entre los cromos-

del colon y recto, en los que hasta la fecha poco se ha conseguido con las medidas actuales de tratamiento.

Hay pues cánceres en los que ha habido un progreso terapéutico notable, en cambio en otros el progreso es mínimo; desgraciadamente, los grandes avances terapéuticos se han obtenido en cánceres de menor frecuencia (linfoma de Hodgkin) y no en los más frecuentes (cáncer del pulmón, cáncer del colon y recto), como lo demuestran las tablas N° 5 y N° 6. La tabla N° 5 analiza la incidencia de nuevos cánceres en 1988 en USA (aproximadamente 925.000 casos) y la mortalidad por cáncer de los mismos órganos ese año, alrededor de 395.000 casos. La tabla N° 6 establece una comparación de la sobrevida a los 5 años (entre el 92 y el 67% de los enfermos afectados vive 5 años

Tabla N° 4

ETAPIFICACIÓN PROGNÓSTICA DE CÁNCER DEL OVARIO*			
Etapa	Extensión de la enfermedad	Incidencia %	Sobrevida proyectada a los 5 años %
I	Limitado a un ovario o a ambos.	15	80
II	Compromiso ovárico y pelviano (útero, trompas u otro sitio pelviano).	10	60
III	Con metástasis a la superficie peritoneal.	70	40
IV	Compromiso ovárico y metástasis distantes.	5	0

* *Hendler F.J. Carcinoma of the Ovary. En Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, New York 1991, pág. 1621.*

somas 9 y 22, este último incorpora al protoncogene ABL propio del cromosoma 9, con lo que el cromosoma 22 elabora proteínas diferentes de las normales que dan el carácter de incontrolable a la multiplicación de las células hematopoyéticas. Este cáncer curaría si se logra hacer desaparecer dicha anomalía, lo que se consigue con el trasplante medular (posible de llevar a cabo en algunos casos) y podría obtenerse con el tratamiento con interferón alfa, con el cual los resultados son aún inseguros. Otros cánceres de pésimo pronóstico, en el momento presente, son el cáncer del pulmón, el del estómago, del páncreas y

o más), y por lo tanto su evolución es benigna y aquellos que sólo sobrepasan los 5 años entre el 52 y el 5%, cánceres de evolución maligna. Del estudio de estas tablas se desprende que los cánceres que sobreviven menos, en algunos de los cuales sólo el 3% de los pacientes afectados sobrevive 5 años, son los más frecuentes y presentan una mortalidad muy elevada. Aquellos cánceres que sobreviven más son los menos frecuentes y aun así la tercera parte de ellos muere antes de los 5 años de hecho el diagnóstico.

El tratamiento del cáncer en el momento actual con-

Tabla N° 5

**ESTIMACIÓN DE DISTRIBUCIÓN
DE CÁNCER EN USA
(AÑO 1988)**

	Nuevos casos	Muertes
Pulmón	152.000	139.000
Colon y Recto	147.000	61.500
Mama	130.900	41.300
Próstata	90.000	26.000
Vejiga	46.400	8.000 ?
Cuerpo uterino	34.000	-
Nasofaringe y cuello	30.700	-
Linfoma no Hodgkin	30.000	-
Páncreas	27.000	24.500
Leucemia	26.900	18.000
Melanoma	26.000	600
Estómago	25.000	14.000
Ovario	19.000	11.600
Riñón	18.000	9.000
Cuello uterino	12.900	2.000 ?
Laringe	12.900	3.000
Tiroides	16.600	1.100
Hígado	10.000	4.000
Esófago	9.300	880

Fuente (De Vita, 1989) (18)

Tabla N° 6

**DISTRIBUCIÓN Y PRONÓSTICO
DE CÁNCERES EN USA EN EL AÑO 1988***

<u>Sobrevida a 5 años entre 92 y 67%</u>	Nuevos casos	Mortalidad
Tiroides, cuerpo uterino, testículo, melanoma, mama, vejiga, E. Hodgkin, cuello uterino, laringe.	375.000	98.500
<u>Sobrevida a 5 años entre 52 y 3%</u>		
Colon, riñón, recto, linfoma no Hodgkin, nasofaringe y cuello, ovario, leucemia, estómago, pulmón, vesícula, esófago, hígado y páncreas.	549.000	295.000

* Confeccionada a partir de información obtenida en De Vita, *Principles on Oncology*, 1989.

siste en la extirpación quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia antineoplásica, medidas que pueden utilizarse aisladamente o combinando su aplicación.

Para conocer la correcta manera de aplicarlas, así como con el objeto de estar informados de las limitaciones que tienen estas medidas terapéuticas, es conveniente disponer de una información de lo que podríamos llamar el ciclo biológico de un cáncer. Este crece independiente del organismo que lo aloja, de metástasis a distancia y es refractario o se hace refractario al tratamiento. Respecto de su crecimiento, se sabe que un cáncer de un milímetro de diámetro está compuesto por un millón de células (10^6) y por su tamaño es indistinguible; se le puede identificar por Rayos X cuando su masa es de 0,5 cms de diámetro, se hace accesible a la palpación cuando su diámetro llega a un centímetro, momento en el cual está compuesto por mil millones de células (10^9), cuando alcanza un tamaño de 8 cms. tiene ya un número de células de 10^{10} , un tumor de kilogramo de peso está compuesto por 10^{12} células neoplásicas y el peso máximo que puede alcanzar es de 3 a 4 kilogramos. Mientras más rápidamente aumenta la masa mayor es su malignidad, el aumento de la masa se ve demorado, muchas de sus células se destruyen espontáneamente o son eliminadas por el tratamiento y se calcula que el porcentaje de células que se destruye espontáneamente en los cánceres viscerales es del 90%, con lo que se requieren por lo menos 1200 doblajes celulares para que el tumor llegue a tener un número de células de 10^9 . Pero además durante el crecimiento del tumor las células cancerosas experimentan mutaciones y éstas se inician precozmente y se estima que con que se produzca una sola mutación celular por millón de células (10^6), la posibilidad de que se establezca una doble estirpe de células, una de ellas resistente a la medicación, es casi una certeza en un tumor que tiene una cantidad de células de 10^9 , que es el nivel en el que se hace ya clínicamente detectable. (9)

En la medida que una mutación hacia la resistencia al tratamiento sea proporcional al número de ciclos reproductivos celulares, estos tumores estarán compuestos por líneas celulares resistentes a los agentes quimioterápicos ya en el momento del diagnóstico. De estos hechos concluye De Vita que la quimioterapia debe ser administrada precozmente y que las demoras entre dos cursos de ésta disminuyen considerablemente la expectativas de curación.

La extirpación quirúrgica de los cánceres, uno de los 3 métodos de elección en su tratamiento, ha experimentado grandes cambios en los últimos 15 años y actualmente se tiende a reemplazar las resecciones extensas por otras conservadoras agre-

La extirpación quirúrgica de los cánceres, uno de los 3 métodos de elección en su tratamiento, ha experimentado grandes cambios en los últimos 15 años y actualmente se tiende a reemplazar las resecciones extensas por otras conservadoras agre-

gando eso sí radioterapia y quimioterapia concomitantes. Este cambio de concepto se estableció firmemente después de la publicación de dos estudios cooperativos que mostraban que la sobrevida en cánceres de la mama de menos de cuatro centímetros en estadios I y II, tratados con mastectomía simple acompañada o no de radioterapia, era igual a los 10 años a la de aquellos sometidos a cirugía mamaria radical y que incluso la mastectomía segmentaria se equiparaba en pronóstico con la cirugía radical del órgano a los 5 años (10,11), lo que permitía concluir que las resecciones extensas eran innecesarias y que aquellas pacientes en las que la cirugía fracasaba tenían ya micrometástasis precozmente cuando el proceso aparecía clínicamente localizado, sugiriendo que las recurrencias del tumor son función de la biología de éste y no de una cirugía inadecuada. Esto que se ha establecido firmemente en el tratamiento del cáncer de la mama y que se aplica también a otros cánceres tiene una excepción en los casos avanzados de cáncer del ovario, en el cual la extirpación de masas tumorales extraováricas, intraabdominales, favorece la administración de la quimioterapia.

La radioterapia tiene su gran indicación en los cánceres localizados. Se aplica en forma de rayos X o roentgenoterapia que consiste en radiación electromagnética ionizante, o como radiación gama que se desprende de elementos radiactivos naturales o, más frecuentemente, obtenidos artificialmente. Estas radiaciones tienen una alta capacidad de penetración en los tejidos y actúan liberando radicales libres, elementos oxidantes de las moléculas de agua que hay en el microambiente celular, los que destruyen las moléculas de DNA y con ello a través de un mecanismo aún no conocido producen la muerte de las células. Hoy se usa la terapia de supervoltaje (1 a 10 megavoltios) o de megavoltaje (con una energía superior a 10 megavoltios), utilizando además aceleradores lineales, que hacen más preciso el campo de radiación. Las dosis de radiación se expresan en Grays (Gy), cada Gray equivale a 100 rads y un rad (dosis de radiación absorbida) indica la cantidad de energía absorbida por unidad de masa medida en Joules por kilogramo. El efecto de la radioterapia depende del tipo de tumor (algunos muy resistentes), de su volumen y mientras más grande es la masa, más cuesta destruir el tumor sin dañar el tejido vecino normal. Es muy difícil alcanzar la dosis de radioterapia que destruya totalmente el tumor (D_0 o dosis letal media), ya que la energía administrada se distribuye desigualmente sea en sitios en los cuales el tejido canceroso está destruido o no llega a otros en buena parte porque se trata de sitios en los cuales no hay oxígeno pues están alejados de los vasos sanguíneos que proporcionan éste, por lo tanto no se destruyen todas las células sino el 63% de éstas (D_{37}) y una mayor

destrucción se obtiene insistiendo en la dosis administrada para ir reduciendo cada vez más el porcentaje de células tumorales no destruidas. La posibilidad de administrar radioterapia depende también de la diferencia en sensibilidad que a ésta tengan el tumor y el tejido vecino normal, si la sensibilidad de este último es inferior a la mitad de la del tumor, se considera a éste como radiosensible.

La quimioterapia es un recurso muy efectivo en el tratamiento de diversos tipos de cáncer desde que se la emplea administrando simultáneamente varios agentes que ejercen su acción antineoplásica por mecanismos distintos y en dosis distintas altas administradas periódicamente. La monoterapia rara vez es útil y la excepción es el caso del metrotexato que dado solo cura el coriocarcinoma.

Los cánceres que mejor responden a la quimioterapia son los hematológicos, pero se han encontrado combinaciones útiles en cánceres sólidos, ya sea como tratamiento único o como coadyudantes de la cirugía en tumores de la mama o combinada con la radioterapia. Son pocos los cánceres que no responden en absoluto o en forma mínima con la quimioterapia (carcinoma del páncreas, hipernefoma, melanoma maligno con metástasis viscerales o adenocarcinomas de origen no precisado) (9).

El número de fármacos ensayados hasta ahora sobrepasa los 700.000 y de ellos hay 40 que han mostrado un buen efecto terapéutico (tabla N° 7). Hay enfermedades que antes eran irreversiblemente mortales y que ahora curan en un elevado porcentaje con la quimioterapia de combinación, por ejemplo la leucemia linfática del niño (50-70%), o en menor proporción en el adulto (20%), o la Enfermedad de Hodgkin, en otras el efecto favorable se traduce por una mejoría que no es definitiva o bien es mínima (tabla N° 8). La quimioterapia antineoplásica se acompaña de reacciones adversas que hay que anticipar y saber manejar. La más frecuente e importante es la anemia aplásica transitoria que aparece en los días siguientes a la quimioterapia, que puede acarrear la muerte del paciente; hay otras reacciones tóxicas menos comunes: fibrosis pulmonar (bleomicina, busulfán), cistitis hemorrágica (ciclofosfamida y derivados), polineuritis (vincristina), insuficiencia renal aguda (síndrome de lisis tumoral), etc.

Desgraciadamente, estos 3 grandes métodos de tratamiento del cáncer tienen limitaciones que impiden aprovecharlos al máximo. Hemos visto que con frecuencia un cáncer presenta metástasis en la forma de micrometástasis aun cuando se presenta clínicamente como un tumor localizado, se pretende actualmente obviar este inconveniente añadiendo a la cirugía la administración concomitante de radioterapia o quimioterapia. El segundo

Tabla N° 7

MEDICAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS QUE SE ENCUENTRAN DISPONIBLES PARA USO CLÍNICO*

- Aminoglutetimida	- Ifosfamida
- Asparraginasa	- Inteferón alfa 2a y 2b
- Bleomicina	- Leuprolida
- Busulfán	- Lomustina
- Carboplatino	- Mecloretamina
- Carmustina	- Melfalán
- Clorambucil	- Mercaptopurina
- Cisplatino	- Mesna
- Ciclofosfamida	- Metotrexato
- Citavabina	- Mitomicina
- Dacarbazina	- Mitotane
- Dactinomicina	- Mitoxantrona
- Daunorubicina	- Octreotida (análogo de somastotatina)
- Estramustina	- Plicamicina
- Estreptozocina	- Procarbazina
- Etopósido	- Tamoxifeno
- Floxuridina	- Tioguanina
- Fluoracilo	- Tiotepa
- Flutamida	- Vinblastina
- Hidroxiurea	- Vincristina

* Obtenido de Cadman, en Harrison's Principles of Internal Medicine 1991.

gran recurso, la irradiación, presenta también limitantes que impiden su acción, ellas son la hipoxia de las células tumorales en áreas del tumor y el daño que la radiación induce en el tejido normal vecino a éste. Se intenta en el momento actual mejorar la efectividad de la radioterapia recurriendo a los compuestos radiosensibilizadores que no tienen actividad antineoplásica por sí mismos pero que favorecen la efectividad de la radiación, a los protectores de los tejidos normales y a la adición concomitante o sucesiva de quimioterapia modificando ingeniosamente la manera de administrar ambos, con lo que el efecto terapéutico mejora en forma notable. Entre los radiosensibilizadores están los oximiméticos y de éstos el oxígeno hiperbárico, la transfusión de glóbulos rojos y los radiosensibilizadores químicos de acción similar al oxígeno en el interior del tumor, que incluyen a análogos de la pirimidina, las pirimidinas halogenadas y de éstas a la iododeoxiuridina, que se incorporan a las células tumorales en ciclo; también se recurre a los depletores del glutatión como la sulfoximina butiónica (L BSO), que impide la síntesis de éste, pues es sabido que en condiciones de hipoxia el glutatión presente en el tumor disminuye la efectividad de los radiosensibili-

Tabla N° 8

QUIMIOTERAPIA EN CÁNCERES *

I.- Efecto terapéutico importante.

- 1.- Coriocarcinoma
- 2.- Enfermedad de Hodgkin
- 3.- Leucemia aguda linfática
- 4.- Leucemia aguda no linfática
- 5.- Leucemia de células velludas
- 6.- Linfoma no Hodgkin, Linfoma de Burkitt
- 7.- Linfoma de células grandes difuso
- 8.- Mama
- 9.- Pulmonar de células pequeñas (células de avena)
- 10.- Rabdiosarcoma embrionario
- 11.- Sarcoma de Ewing
- 12.- Sarcoma osteogénico
- 13.- Testicular
- 14.- Tumor de Wilms

II.- Efecto terapéutico moderado.

- 1.- Cabeza y cuello, células escamosas
- 2.- Cerebral: glioblastoma, meduloblastoma
- 3.- Cérvico uterino
- 4.- Endometrio
- 5.- Gástrico
- 6.- Leucemia linfática crónica
- 7.- Leucemia mieloide crónica en fase crónica
- 8.- Linfoma no Hodgkin folicular
- 9.- Miosis fungoides
- 10.- Mieloma múltiple
- 11.- Neuroblastoma
- 12.- Sarcoma de Kaposi
- 13.- Vejiga

III.- Efecto terapéutico mínimo.

- 1.- Colo-rectal
- 2.- Melanoma
- 3.- Pancreático
- 4.- Pulmón (células no pequeñas)
- 5.- Renal

* Obtenido de Cadman, en Harrison's Principles of Internal Medicine 1991.

zadores por lo que debe administrarse junto a éstos. Entre las instancias que protegen los tejidos normales del efecto nocivo de las radiaciones están algunos tioles y de ellos está encontrando aplicación clínica el WR-2721, un fósforotioato que es un tiol recubierto por un grupo fosfato

(12). Finalmente, se intenta aumentar la efectividad de la radioterapia añadiendo quimioterapia de una manera tal que las dosis de ambos se mantengan, pues de lo contrario el efecto antineoplásico disminuye. Se ha recurrido para ello a la administración fraccionada de la radioterapia, dando 2 dosis en el mismo día aprovechando el hecho de que el tejido normal se restituye funcionalmente más rápidamente que el tejido tumoral, con lo que pueden darse 300 rads diarios en cursos cortos seguidos de quimioterapia (en dosis no inferiores a las habituales) dentro de los 8 días siguientes, los resultados terapéuticos obtenidos en diversos cánceres (pulmonar, ovárico) son alentadores (13).

En el curso de la quimioterapia se lesiona la médula ósea con la consiguiente aplasia medular que impide continuar el tratamiento pues favorece la aparición de infecciones o hemorragias muy difíciles de tratar y que con alguna frecuencia causan la muerte del paciente. Se ha demostrado recientemente que la administración de los llamados "factores estimulantes del crecimiento de colonias hematopoyéticas (GM-CSF)" es de utilidad en estos casos, ya que su inyección es seguida de una mayor producción de neutrófilos y de monocitos y del aumento del número de éstos en la sangre y acortan la duración de la aplasia medular; se está de acuerdo en que su empleo facilitará el manejo de la quimioterapia (14). Tumores inicialmente sensibles a esta última se hacen posteriormente resistentes y aun más, esta resistencia se extiende a fármacos no usados (resistencia pleiotrópica), debido a la aparición dentro de la célula neoplásica de una glicoproteína que impide una adecuada concentración del agente quimioterápico; la administración concomitante de medicamentos que favorecen la acumulación intracelular de éste, tales como el verapamilo, la quinidina, la reserpina, etc., obvia este inconveniente (9).

MEDIDAS DESTINADAS A DISMINUIR EL NÚMERO DE CÁNCERES Y A MEJORAR SU PRONÓSTICO.

Un ejemplo de lo que es posible hacer con el objeto de disminuir el número de individuos que contraen cáncer y de mejorar el pronóstico de éstos cuando ya lo han contraído está representado por las medidas que se están implementando en el Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos de Norteamérica, las que tienen como propósito bajar la frecuencia de éste entre el 25 y 50% en el año 2000. Estas medidas son de 3 clases: las preventivas, las destinadas a tamizar las personas en riesgo de contraer cáncer y las que tienen por objeto mejorar los tratamientos que se emplean en este conjunto de enfermedades (tabla N° 9). Las primeras tienen como meta reducir la incidencia de

cánceres muy frecuentes y de muy mal pronóstico con los tratamientos actuales (cánceres del pulmón y colo-rectal). Se sabe que alrededor del 30% de los cánceres están relacionados con el hábito de fumar, pues el tabaco está asociado con cánceres del pulmón, laringe, cabeza y cuello, esófago, vejiga, riñón, páncreas y estómago. El riesgo de contraer cáncer del pulmón en una persona que fuma 2 paquetes de cigarrillos diariamente es 20 veces mayor que la que no fuma y si la persona deja de fumar, el riesgo de contraer cáncer del pulmón baja a una cifra vecina a la expectativa del no fumador dentro de los 15 años siguientes. En USA entre 1965 y 1983 los hombres fumadores han bajado del 52 al 35% y las mujeres fumadoras del 34 al 29%, lo que ha coincidido con una disminución de la incidencia del cáncer del pulmón en los hombres de raza blanca de ese país (la primera en 50 años). Se pretende disminuir los fumadores adultos al 15% el año 2000 y lograr ese año una reducción de dicho cáncer en 8%. En una revisión de causas posibles de cáncer se ha concluido que una dieta muy rica en grasas parece contribuir a la aparición del 35% de los cánceres, de ahí que el Consejo Nacional de Investigación norteamericano haya recomendado que se reduzca la proporción de grasas al 30% de la ingesta calórica y que se aumenten los alimentos ricos en fibras, los vegetales y las frutas, con lo que se espera obtener una disminución de la incidencia del cáncer en otro 8% en la fecha arriba anotada. Es sabido que la detección precoz de un cáncer se acompaña de una mayor posibilidad de curación, lo que es fácil de realizar en tumores accesibles al examen físico corriente en etapas tempranas como es el caso del tumores de la mama y del cuello del útero, de ahí que se estime que un tamizaje agresivo de ambos podría reducir notablemente la mortalidad en las enfermas afectadas. El cáncer de la mama representa el 18% de los cánceres en la mujer, su frecuencia no ha disminuido en los últimos 15 años porque las medidas de control aconsejadas no se cumplen, si éstas se pusieran en práctica la situación actual mejoraría, como parece demostrarlo un estudio que abarcó 60.000 mujeres de más de 50 años en las que se realizó mamografía y un examen físico una vez al año con lo que se obtuvo una reducción del 30% de la mortalidad por este tumor; el cáncer del cuello del útero podría disminuir en frecuencia si se aumenta el número de exámenes citológicos (Papanicolau) de tal manera que el 90% de las mujeres entre 20 y 39 años y el 70% de aquellas entre 40 y 70 años de edad se hagan estos exámenes cada 3 años. Las medidas de diagnóstico precoz bajarían en 3% la incidencia de ambos cánceres en el año 2000. Con un tratamiento más eficaz ha sido posible que el 50% de todos los cánceres sobrevivan más de 5 años después de diagnosticados (lo que en muchos es sinónimo de curación) y la

Tabla N° 9

OBJETIVOS DEL CONTROL DEL CÁNCER *			
ACCION	OBJETIVO	CONTROL	OBJETIVO AÑO 2000
PREVENCION	Fumador	Relación causal de mostrada científicamente.	Reducir % de fumadores adultos de 34% (1983) al 15%.
	Dieta	Consumo alto de grasas y bajo de fibras aumenta riesgo de diversos cánceres.	Reducir consumo de grasas de 38% a 30% o menos; aumento de fibras de 10% a 25%.
TAMIZAJE	Mama	Efectividad de tamizaje probada científicamente.	Subir el % de control anual de mujeres de 50-70 años. Subir el % de examen físico de la mama de 45% a 80% asociado a mamografía.
	Cuello Uterino	Efectividad de tamizaje probada científicamente.	Aumentar el % de Pap c/3 años de 79% a 90% (edad entre 20 y 39) y de 57% a 80% (edad entre 40-70).
TRATAMIENTO	Llevar resultados de investigación a la práctica clínica	En algunos cánceres la mortalidad en la práctica es mayor que la comunicada en los ensayos clínicos.	Poner en práctica resultados ya obtenidos en investigaciones más recientes.

* (NCI Monographs, 1986, N° 2).

Enfermedad de Hodgkin y el cáncer testicular son dos ejemplos de los resultados que se obtienen con nuevas combinaciones de quimioterápicos y radioterapia de alto voltaje. Se estima que dependiendo del avance de la investigación científica, mejores métodos de tratamiento permitan una reducción entre el 10 y el 25% de la mortalidad por cáncer. Con la aplicación de todas las medidas anotadas se espera reducir la mortalidad por cáncer en USA entre 20 y 50% en el año 2000 (15) (Tabla N° 10).

En nuestro país, una campaña dirigida a disminuir la mortalidad por cáncer debe basarse en medidas de prevención de la aparición de éste o en el diagnóstico precoz de la población en riesgo de aquellos cánceres de alta

frecuencia. Las primeras se relacionan con el control de condiciones que favorecen la aparición del cáncer y ellas se aplican al cáncer del pulmón, en el cual su relación con el hábito de fumar es evidente. Aproximadamente 1200 pacientes mueren anualmente por cáncer del pulmón en Chile y se estima que el 90% de los casos se presentan en fumadores. En el momento actual, el tabaquismo está muy desarrollado en nuestro país, el 41% de la población de más de 15 años fuma con una mediana de 10 cigarrillos diarios (44% de los hombres y 39% de las mujeres) y lo que más preocupa es que esta proporción es mayor que en 1971 (16, 17). Urge desarrollar campañas que disminuyan la incidencia de tabaquismo en Chile. El diagnóstico precoz puede

ser de gran eficacia en el pronóstico de los cánceres de la mama y del cuello del útero. En opinión de Medina (1), los cánceres de la mama consultan tardíamente entre nosotros, después de los 6 meses de la aparición de los síntomas y, como resultado, la sobrevida es baja, no hay programas de información a nivel nacional que digan relación con el autoexamen de la mama y su frecuencia relativa ha aumentado (tabla N° 1); según este mismo autor, la mortalidad por cáncer del cuello del útero no ha descendido porque el empleo de la citología diagnóstica ginecológica no se ha extendido lo suficiente entre nosotros "lo que es de lamentar, ya que un solo examen determina una disminución del riesgo relativo a la mitad" (1). Desafortunadamente, no se conocen las causas que favorecen la elevada incidencia del cáncer gástrico y esofágico entre nosotros, lo que hace difícil su prevención, tal vez influyan factores dietéticos, respecto del cáncer del colon, éste parece estar ligado a estos últimos (1, 15).

Tabla N° 10

REDUCCIÓN ESTIMATIVA DE LA MORTALIDAD POR CÁNCER EN EL AÑO 2000		
OBJETIVO	METODO	REDUCCION ESTIMATIVA %
Prevención	Dieta	8
	Reducción de grasas de la alimentación a 25% del total de calorías. Aumento de fibras de 20-30 g/día. Fumar. Disminución de fumadores a 16%	8
Tamizaje	Si se alcanza el 2000	15
	Si se alcanza el 1990	3
Tratamiento	Si se alcanzan los objetivos representados en la tabla anterior	10
	Aplicando los métodos actuales sin cambio. Si se mantiene la tendencia de reducción actual de 0,5% por año en todos los sitios en que hay cáncer.	14
Rango de Reducción.	Con cambios acelerados en los métodos terapéuticos.	26
		25 - 20

(NCI Monographs, 1986)

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Medina E. Situación del Cáncer en Chile, ¿Un problema de salud pública? *Rev. Sanidad Def. Nac.*, 1985; 2, 15-18.
- 2.- Mendelsohn J. Principles of Neoplasia. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw-Hill. New York 1991, pág. 1576.
- 3.- Hamper L.H. y Ackerman L.V. *Illustrated Tumor Nomenclature*. Segunda Edición. 1969. Springer-Verlag, Nueva York.
- 4.- Capizzi R.L. Principles of treatment of cancer. En Stein J.H. *Internal Medicine*. Little Brown, Boston 1990, pág. 961.
- 5.- Medina E. y Csendes A. Características epidemiológicas del cáncer en Chile. *Rev. Méd. Chile* 1983; 111, 69-75.
- 6.- De Vita V.T., Simon R.M., Hubbard S.M. et al. Curability of Hodgkin's disease with chemotherapy. Long term follow up of MOPP treated patients and the National Cancer Institute. *Ann. Int. Med.* 1980, 92: 587-595.
- 7.- Larraín C., Cuchacovich M. y Conte G. Efecto de la quimioterapia con C-MOPP en Enfermedad de Hodgkin en etapas III B y IV B. *Rev. Méd. Chile* 1987; 115, 842-846.
- 8.- Larraín C., Cruz A. y Codoceo V. Leucemia Mieloide Crónica tratada con busulfán: experiencia en 82 pacientes. *Rev. Méd. Chile* 1984, 112: 898-911.
- 9.- Cadman E.C. y Duviraje H.J. Cancer chemotherapy. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Mc Graw-Hill. New York 1991, pág. 1587.

- 10.- Fisher B., Bauer M., Margolese R. et al. Five year results of a randomized clinical trial comparing local mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *New Engl. J. Med.* 1985, 312: 665-673.
- 11.- Fisher B., Redmond C., Fisher E.R. et al. Ten year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy with or without radiation. *New Engl. J. Med.* 1985, 312: 674-681.
- 12.- Coleman C.N. Modification of radiotherapy by radiosensitizers and cancer chemotherapy agents. I. Radiosensitizers. *Sem. Oncol.* 1989, 16: 169-175.
- 13.- Looney W.B. y Hopkins H.A. Modification of radiotherapy by radiosensitizers and cancer chemotherapy agents. II. Cancer chemotherapy agents. 1989, 16: 176-179.
- 14.- Griffin J.D. Hemopoietins in Oncology: Factoring Out Myelosuppression. Editorial. *J. Clin. Oncol.* 1989, 7: 151-155.
- 15.- Cancer Control Objectives. *Nat. Cancer Inst. Monographs*. 1986, 2: 3-11.
- 16.- Medina E. El problema del cáncer pulmonar en Chile. Editorial. *Enf. Resp. Cir. Tórax*. 1986, 2: 82-83.
- 17.- Medina E., Pascual J.P., Cumsille F et al. Encuesta de tabaquismo en la población general de Santiago. *Rev. Méd. Chile* 1986, 114: 257-262.
- 18.- De Vita V.T., Hellman S. y Rosemberg S.A. eds. *Cancer: principles and practice of Oncology* (3ª edición). Filadelfia: Lippincot 1989.