

Universidad del Sureste.

Campus Tuxtla Gutiérrez.

Iris Rubí Vázquez Ramírez.

Lic. En medicina humana.

Segundo semestre.

“Conceptos generales de neoplasia”.

Fisiopatología I.

Dr. Eduardo Zebadua.

Domingo 21 de febrero del 2021.

CONCEPTOS GENERALES DE NEOPLASIA.

La aparición de una neoplasia supone la alteración simultánea en la proliferación, la diferenciación y la supervivencia de la célula.

La hiperplasia constituye una alteración de la proliferación aislada, en la metaplasia se altera principalmente la diferenciación celular, mientras que en los tumores benignos existe un aumento de la supervivencia celular sin modificaciones de las otras características.

Las diferencias conceptuales entre términos que se utilizan con frecuencia de forma equivalente son: tumor, cáncer y neoplasia. “Tumor” es un concepto macroscópico que implica un aumento de tamaño de un órgano sin prejuzgar su naturaleza. El término “cáncer” hace referencia a la morfología de algunos tumores sólidos. Por otra parte, “neoplasia” es un término más preciso que incluye los tres aspectos mencionados (alteraciones de proliferación, la diferenciación y la supervivencia).

Algunos tipos de neoplasia frecuentes reciben denominaciones peculiares; por ejemplo, los linfomas y las leucemias derivan de células linfoides o mioides con expresiones tisulares o sanguíneas, respectivamente, o los gliomas, derivados de células de soporte en el SNC.

FACTORES ETIOLOGICOS.

Neoplasia implica una afectación del ácido desoxirribonucleico (ADN) celular, que tiene lugar de forma adquirida y ocasionada por la acumulación de lesiones. En cada tipo de neoplasia no es correcto hablar de una causa concreta sino de factores exógenos que, en combinaciones variables con factores endógenos, desencadenan de forma secuencial la transformación neoplásica.

AGENTES EXOGENOS.

Todos los tipos de causas exógenas son capaces de inducir una transformación neoplásica: agente físico, sustancias químicas o microorganismos. En todos los

casos la lesión afecta al ADN celular y no afecta a todos los individuos expuestos, lo que indica la necesidad de factores endógenos.

Agentes físicos: los principales agentes relacionados son la irritación mecánica continua (colangiocarcinomas secundarios a litiasis biliar) y la radiación ionizante (exposición sin protección a rayos X por motivos profesionales o a radiación atómica).

Agentes químicos: los contactos con sustancias químicas aportan a la transformación neoplásica. Es muy frecuente por razones laborales (carcinógenos en el aire o agua), de hábito (tabaco) o profesiones. Además, algunos fármacos empleados en el tratamiento de neoplasias pueden ser responsables de la aparición de una segunda neoplasia. Unos carcinógenos ejercen la acción directamente, mientras que otros requieren la transformación de sustancias precursoras (procarcinógenos) por las células humanas o por las bacterias intestinales.

Agentes biológicos: el mayor número de ejemplos corresponde a virus, aunque también se ha comprobado en bacterias (*Helicobacter pylori* y linfomas gástricos), hongos (producción de aflatoxinas) y helmintos (por irritación continua de epitelios).

AGENTES ENDOGENOS.

Determinadas familias poseen una especial predisposición al desarrollo de neoplasia. Factores hereditarios que intervienen en la aparición de una neoplasia pueden clasificarse en dos grupos: neoplasias con elevado componente hereditario (rinoblastoma, tumor que puede aparecer de forma esporádica o familiar) y estados paraneoplásicos (facomatosis, genodermatosis, síndrome de fragilidad cromosómica y síndrome de inmunodeficiencia).

MECANISMOS DE ONCOGENESIS.

para que la neoplasia aparezca y se exprese es preciso que, por acción de los factores mencionados previamente, una célula adquiere diversas capacidades y que los mecanismos de defensa no la destruyan.

CAPACIDADES ADQUIRIDAS POR LAS CELULAS NEOPLASICAS.

El análisis bioquímico, estructural y genético de neoplasias ha permitido delimitar seis características compartidas por sus células: 1) autosuficiencia en las señales de crecimiento, 2) insensibilidad a las señales antiproliferativas, 3) evasión de los mecanismos de apoptosis, 4) potencial replicativo ilimitado, 5) capacidad angiogenica, 6) invasión tisular y mestatización. No necesariamente en ese orden se transforma una célula normal en neoplásica.

AUTOSUFICIENCIA EN LAS SEÑALES DE CRECIMIENTO.

Las células normales requieren para su proliferación señales externas, que se conocen de forma colectiva como “factor de crecimiento”. Sus características más comunes son: actúan principalmente durante el desarrollo embrionario, aunque también poseen acciones en tejido adulto normales; ejercen su acción por interacción con receptores localizados en la membrana plasmática, la mayor parte de los cuales poseen actividad tirosina cinasa; actúan de forma coordinada; su actividad se encuentra compartimentada.

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”. Los protooncogenes se clasifican en su actividad funcional: factores de crecimiento, receptores para factores de crecimiento, tirosina cinasas de membrana, proteína G reguladora y proteínas nucleares que controlan la expresión genética.

Los protooncogenes son los elementos diana sobre los que intervienen los diversos agentes casuales, que alteran su expresión (sentido cualitativo como cuantitativo) y los convierte en oncogenes. Sus principales activadores son: mutación puntiforme, reorganización cromosómica, amplificación genética y activación viral.

INSESIBLIIDAD A LAS SEÑALES ANTIPROLIFERATIVAS.

En los tejidos normales existen múltiples señales que mantienen la homeostasis celular, evitando la proliferación celular. Estas señales actúan en un punto común

del ciclo celular a través de dos sistemas principales: la proteína del retinoblastoma (Rb) y la proteína p53. Cuando la proteína del retinoblastoma se encuentra desfosforilada, bloquea la progresión desde la fase G1 hasta la S (punto R9 debido a la unión e inhibición de la familia E2F, que controlan la expresión de genes esenciales para la síntesis del ADN. Por otro lado, la proteína p53 se activa en aquellas circunstancias en las que se produce una lesión del ADN celular.

Una alteración de las proteínas de este sistema genera la proliferación incontrolada de las células. De este modo el retinoblastoma aparece clínicamente de dos formas: esporádica (puede aparecer en cualquier edad) y familiar (el tumor se desarrolla invariablemente antes de los 3 años).

POTENCIAL REPLICATIVO ILIMITADO.

En estudios realizados sobre cultivos celulares normales se han comprobado que las células poseen una capacidad replicativa ilimitada (fenómeno de Hayflick). Dentro de los factores más importantes responsables de este fenómeno, uno de los más importantes es la pérdida progresiva de una parte de los telómeros en cada división celular. A medida que el proceso se repite, las células pierden telómeros, lo que altera la estructura de los cromosomas, y conduce a su inestabilidad como función o pérdida de estas estructuras. La pérdida de los telómeros, conlleva a la limitación de replicación celular. Las células germinales normales y las células embrionarias no sufren este proceso gracias a un complejo enzimático denominado telomeras que repara los extremos de los cromosomas. La mayor parte de neoplasias vuelven a expresar la actividad telomera, lo que convierte su potencial replicativo en ilimitado.

CAPACIDAD ANGIOGENÉTICA.

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. En las inmensas mayorías de los tejidos corporales, el aporte sanguíneo de los capilares permite que tengan lugar ambos procesos. Una capacidad esencial de las células neoplásicas

es la de inducir factores angiogenicos y/o bloquear las señales antiangiogenicas fisiológicas. Las principales sustancias promotoras de neovascularización tumoral son los FGF y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), en algunas neoplasias disminuye la expresión de factores inhibidores del angiogénesis.

INVASION TISULAR Y METESTATIZACION.

Durante el crecimiento tumoral, antes o después, las células neoplásicas invaden los tejidos adyacentes y penetran en los vasos, desde ahí, las células acceden a tejidos distantes donde dan lugar a metástasis. La metástasis es el conjunto de células neoplásicas activas, procedentes de un tumor originado en un lugar diferente y sin relación especial con aquel. La metástasis tiene lugar por vías sanguínea o linfática (ganglios próximos o lejanos y vías hemáticas en cualquier órgano). Clásicamente se considera que los carcinomas y los linfomas metatizan por vías linfáticas, mientras que los sarcomas metatizan por vías hemáticas.

La capacidad que deben adquirir las células para poder invadir los tejidos circundantes y ocasionar metástasis afectan a varias propiedades: adhesión celular, proteólisis y la migración celular. Así en un gran número de tumores se altera la expresión de moléculas relacionadas con la adhesión intercelular y las relacionadas con la unión de las células a la matriz extracelular.

La progresión de las células a través del tejido conjuntivo depende de la expresión de enzimas proteolíticas por las células tumorales. Finalmente, las células tumorales acceden a los vasos ocasionando una embolización proximal. Este proceso lleva a la lisis de un gran número de células tumorales, las que subsisten pueden viajar hacia otros tejidos. La detención de un órgano digital, con penetración y desarrollo de las células, dará lugar a la aparición de la metástasis. La localización de las metástasis de un determinado tumor depende de factores anatómicos, fisiológicos, del número de células liberadas por el tumor y del tropismo de las células tumorales por el órgano metatizado.

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. Los mecanismos por los que las células neoplásicas evitan la destrucción son: escasa capacidad antigénica, enmascaramiento antigénico al quedar oculto por mucinas celulares, fallo en la presentación antigénica a los linfocitos T citotóxicos, bloqueo químico de la respuesta inmune por sustancias liberadas por el tumor.

CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DE LA CELULA NEOPLASICA.

MONOCLONALIDAD.

Todas las células derivan de una única célula original en la que se produjo la adquisición de las capacidades indicadas y que escapó a los mecanismos de defensa.

ANAPLASIA.

Las células tumorales presentan varios rasgos que traducen una alteración de la diferenciación tanto morfológica como funcional. De este modo aun que las células neoplásicas poseen características morfológicas similares a las células de las que se originan, también tienen rasgos que las diferencian de las células normales. Por otro lado, las células tumorales difieren de su contrapartida normal en dos características funcionales: un metabolismo peculiar y la síntesis anormal de una molécula denominada marcador tumoral.

AUTONOMIA.

Poseen un alto grado de autonomía, lo que puede demostrarse por su capacidad para formar colonias en agar en presencia de escasos factores de crecimiento. En algunos casos, la autonomía es parcial porque las células neoplásicas responden a factores hormonales fisiológicos.

El crecimiento tumoral depende de la proliferación celular y la dimensión de la muerte de la célula. Ambos procesos participan en la acumulación de células

neoplásicas. El tiempo de duplicación de la masa tumoral, generalmente entre 50 y 250 días, disminuye a medida que aumenta el tamaño del tumor ya que el tiempo de duplicación se va alargando.

MANIFESTACIONES DE LAS NEOPLASIAS

LOCALES.

Dependen la presencia del tumor y, por lo tanto, de la localización de esta lesión. Los mecanismos responsables de la producción de síntomas y signos son los siguientes: aumento de volumen y sustitución de la estructura normal del órgano, creación de conflictos de espacio, estenoides u obstrucción de los órganos huecos y úlceras del tumor.

GENERALES.

Astenia, anorexia, adelgazamiento, palidez y, en algunos casos, fiebre. Son manifestaciones inespecíficas y poco sensibles. Intervienen múltiples factores: alteración del gusto y del control del apetito, alteraciones locales del tracto digestivo que dificultan la deglución, la digestión o la absorción; producción de sustancias que estimulan el catabolismo y producción de otros pirógenos endógenos.

TUMORES Y CLASIFICACION.

TUMORES ENDOCRINOS DEL TUO DIGESTIVO Y PANCREAS.

Los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo son neoplasias provenientes del sistema neuroendocrino difuso del tubo mencionado; dicho sistema es integrado por células productoras de amina y de ácidos con diferentes perfiles hormonales según el sitio de origen. Desde el punto de vista histológico, los tumores se dividen en los neuroendocrinos del tubo digestivo y tumores endopancreaticos.

TUMOR GINECOLOGICO.

El cáncer que se origina en los ovarios cerca de él es en realidad un conjunto de diversas neoplasias. Este grupo oncológico se conoce a menudo como “cáncer de

ovarios”, el tumor ginecológico más letal en estados unidos y en otros países que realizan de forma sistemática la detección en mujeres por neoplasia cervicouterinas.

Las neoplasias ováricas más frecuentes y letales se originan del epitelio ovárico o, de manera alternativa, del epitelio especializado cercano de las trompas de Falopio, cuerpo o cuello uterino.

TUMORES PRIMARIOS Y TESTASICOS DEL SN.

Tumores gliales comprenden aproximadamente 30% de todos los tumores primarios del cerebro y 80% de ellos son malignos. Los meningiomas abarcan 35% el total, los schwannomas vestibulares 10% y linfomas del SN 2% en promedio. La metástasis en el cerebro muestra una frecuencia tres veces mayor que la de todos los tumores primarios cerebrales combinados. Los tumores cerebrales de cualquier tipo muestran una variedad de síntomas y signos que se agrupan en dos categorías: generales y focales; los pacientes muestran a menudo una combinación de ambas.

Algunos síntomas generales o inespecíficos son cefalea con o sin náusea o vómito, trastornos cognitivos, cambios de personalidad y alteraciones de la marcha. Los síntomas generalizados surgen cuando el tumor en crecimiento paulatino y el edema circundante elevan la presión intracraneana o comprimen directamente la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR), lo cual provoca hidrocefalia.

TIPOS DE CANCER.

CANCER DE PIEL.

Las lesiones pigmentadas constituyen algunos de los trastornos más frecuentes detectados en la exploración de la piel. La gran dificultad para el médico es diferenciar los melanomas cutáneos que ocasionan la mayor parte de las muertes por cáncer de piel, del resto de las neoplasias que por lo común son benignas. El melanoma cutáneo puede presentarse en adultos de todas las edades, incluso en personas jóvenes y miembros de todas las razas; su sitio en la piel y sus

características peculiares lo tornan detectable en un momento en que es factible su extirpación quirúrgica completa.

CANCER DE CABEZA Y CUELLO.

Los carcinomas epiteliales de cabeza y cuello se desarrollan en las superficies mucosas de esta zona y típicamente se originan en las células epidermoides. Este grupo comprende tumores de los senos paranasales, cavidad bucal, nasofaringe, hipofaringe y laringe. Los tumores de las glándulas salivales difieren de los carcinomas más frecuentes de la región de cabeza y cuello en su etiología, histología y presentación clínica y tratamiento. Son muy poco frecuentes y con alta heterogeneidad desde el punto de vista histológico.

NEOPLASIA DEL PULMON.

Los fumadores de cigarrillos tienen un incremento de 10 veces o más en los riesgos de presentar dicho cáncer, en comparación con personas que nunca han fumado. El tabaquismo agrava el riesgo de que se desarrollen los principales tipos de células cancerosas de pulmón. Otra causa definida de cáncer pulmonar es el humo del tabaco ambiental llamado también tabaquismo pasivo. Los estudios ocupacionales han generado datos para conocer posibles mecanismos de inducción del cáncer pulmonar. Por ejemplo, el riesgo de que desarrolle dicha neoplasia entre trabajadores expuestos a asbesto aumenta predominantemente en quienes tienen asbestosis primaria o subyacente, lo cual plantea la posibilidad de que en muchos casos las cicatrices y la inflamación generada por esta neopatía fibrotica no maligna puede ser el elemento provocador del cáncer pulmonar inducido por asbesto. Otras exposiciones ocupacionales se han vinculado con cifras mayores de cáncer pulmonar, pero la naturaleza causal de tal vínculo no es tan nítida. El riesgo de cáncer pulmonar al parecer es mayor en personas que consumen pocas frutas y verduras en su vida adulta.

CANCER DE MAMA.

Es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama. Las neoplasias epiteliales de la mama constituyen la causa más frecuente de tumor maligno en la mujer y representa cerca del 33% de los tumores malignos.

CANCER DEL TUBO DIGESTIVO ALTO.

Incluyen a aquellos que se originan en el esófago, estómago e intestinos delgados.

Cerca del 5% de las neoplasias malignas de esófago se desarrollan en el tercio superior, 20% en el tercio medio y 75% en el tercio distal. Los carcinomas epidermoides y adenocarcinomas de estómago no se pueden distinguir en la radiografías o estudios endoscópicos. Los síntomas iniciales en la inmensa mayoría de los pacientes son disfagia progresiva y pérdida de peso de corta duración. Al principio, la disfagia es para alimentos sólidos y avanza de manera gradual hasta incluir semisólidos y líquidos. Una vez que se desarrollan estos síntomas, la enfermedad suele ser incurable puesto que el problema de la deglución surge cuando el cáncer ha infiltrado >60% de la circunferencia esofágica. La disfagia se acompaña de dolor durante la deglución, dolor irradiado al pecho o la espalda, regurgitación o vómito y neumonía por aspiración.

CANCER DEL TUBO DIGESTIVO BAJO.

Incluyen tumores malignos de colon, recto y ano. La mayor parte de los cánceres colorrectales, sin importar su origen, se derivan de pólipos adenomatosos. Un pólipo es una protuberancia visible bajo el microscopio en la superficie de la mucosa, que se clasifica desde el punto de vista anatomopatológico en hiperplasia no neoplásica, hiperplasia proliferativa de la mucosa o pólipo adenomatoso. Solo las adenomatosis evolucionan a cáncer. Gran parte de los pólipos son asintomáticos y permanecen sin detectarse en la clínica.

CANCER PANCREATICO.

El cáncer pancreático ocupa el 4to lugar en frecuencia como causa de muerte en Estados Unidos; su presencia conlleva mal pronóstico. La mayor parte de los casos la constituyen los adenocarcinomas ductales infiltrantes, que surgen con mayor frecuencia en la cabeza del páncreas. Al momento del diagnóstico, 85 a 90% de los pacientes tiene enfermedad inoperable o metastásica.

CANCER TESTICULAR.

Esto se debe a la transformación maligna de las células germinales primordiales y constituyen el 95% de toda la neoplasia testicular. Ocasionalmente, los GCT se originan fuera de las gónadas. Esta entidad se caracteriza por afectar a personas jóvenes, por la capacidad totipotencial para diferenciarse que tienen las células tumorales y por su posibilidad de curación.

PRUEBAS PARA EL DIAGNOSTICO.

El diagnóstico del cáncer depende de manera principal de métodos con penetración corporal, como la obtención de tejidos para biopsia, y nunca se realizará si no se obtiene ese material; ningún método diagnóstico no penetrante basta para definir un cuadro patológico como cáncer. En algunas situaciones clínicas excepcionales, una técnica aceptable para el diagnóstico es la aspiración con aguja fina, pero por lo común, el diagnóstico depende de la obtención de tejido adecuado para permitir la valoración cuidadosa de la arquitectura histológica del tumor, su gradación y carácter invasor y para generar más información de índole molecular para el diagnóstico.

Una vez corroborado el diagnóstico de cáncer, se emprende el tratamiento con colaboración multidisciplinaria de todo el equipo de salud.

EPIDEMIOLOGIA DE LOS CANCERES.

El cáncer de pulmón es el más frecuente y la causa más común de muerte de ese origen en el mundo. Su incidencia es muy variable y afecta solamente a dos de cada 100 000 africanas, pero llega a 61 casos por 100 000 varones norteamericanos. El cáncer de mama ocupa el segundo lugar en frecuencia a nivel mundial; sin embargo,

ocupa el quinto lugar como causa de muerte, antecedido por cáncer en otros órganos como pulmones, estomago, hígado y color rectal. Las ocho formas más frecuentes de cáncer, las más comunes en países más desarrollados en comparación con los menos desarrollados incluyen el pulmón, mama, próstata y color rectal. A diferencia de lo mencionado, los canceres de hígado, cuello uterino y esófago son más frecuentes en países menos desarrollados. La incidencia de cáncer estomacal es similar en países con desarrollo mayor o menor, pero es más frecuente en Asia que en Norteamérica o África.

REFERENCIAS.

Dennis, K. (2015). *Harrison. Principios de medicina interna. Vol. 1 y 2* (19.^a ed., Vol. 2). Editorial McGraw-Hill.

Luis, P. A. J. (2019). *Sisinio de Castro. Manual de Patología general* (8.^a ed., Vol. 1). Elsevier España, S.L.U.