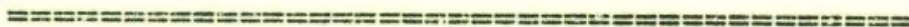




El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

EL ENFERMO CANCEROSO



III PARTE:

Tratamiento

Dr. Juan Arraztoa E.

T R A T A M I E N T O

=====

Dr. Juan Arraztoa E.

En esta tercera parte de la serie "El Enfermo Canceroso" hablaremos del tratamiento de estos pacientes. De ninguna manera entraremos en el detalle de los diferentes tipos de tratamiento, sino que tan sólo mencionaremos aquí algunos principios fundamentales que nos permitan efectuarlo o, al menos, saber que podemos ofrecer a estos enfermos.

Los tipos de tratamiento a que nos referiremos son:

- a) Cirugía del Cáncer
- b) Hormono y Quimioterapia del Cáncer

a) CIRUGIA DEL CANCER

Principios de la Cirugía del Cáncer.

Los intentos para controlar el cáncer han sido desalentadores, debido a que la enfermedad ha seguido su evolución. A través de los años, la extirpación quirúrgica ha sido el tratamiento más efectivo en el control del cáncer. Es en la actualidad el mejor tratamiento para las lesiones tumorales localizadas. Cuando la tumoración se extirpa totalmente, puede esperarse la curación de la enfermedad.

Las alteraciones estéticas y funcionales que se producen por la cirugía mutiladora son a menudo aceptadas por el enfermo si hay una razonable expectativa de curación que pueda ser anticipada por estos medios.

Los esfuerzos continuados para encontrar los métodos más efectivos de tratamiento han derivado en una asociación de tratamientos, los que pueden combinar quimioterapia regional o general, hormonas, irradiación y extirpación de glándulas endocrinas.

Los principios quirúrgicos empleados en el tratamiento del cáncer, así como otras lesiones, deben estar basados en observaciones clínicas, en un conocimiento de la historia natural de la enfermedad, en el estudio anatómico y patológico de las lesiones tumorales en el momento del tratamiento y en un cuidadoso seguimiento y análisis de todos los pacientes tratados en esta condición.

El cirujano que trata cáncer debe tener un conocimiento aceptable de la patología quirúrgica en orden a planificar adecuadamente el tratamiento del enfermo sea este operable o no.

El abordaje incorrecto de una lesión superficial y pequeña puede ser desastrosa si no se extirpa en su totalidad con tejido vecino sano. El cirujano debe conocer la historia natural, los tipos celulares, el comportamiento clínico, vías de diseminación, respuesta al tratamiento, morbilidad y mortalidad atendiendo varias formas de tratamiento peculiares a las neoplasias individuales y de características generales comunes. Los ejemplos abundan, tales como aquellos que se refieren al cáncer de mama en donde el 20% de los enfermos pueden sobrevivir sin tratamiento. En niños, la biología de algunos tumores, como es el melanoma, puede ser diferente de aquellos tumores de similar aspecto que se presentan en adultos.

El cirujano también debe ser realista en la interpretación de los hechos patológicos cuando de él dependan,

La biopsia rápida es a menudo de gran valor para decidir el curso de la acción en la mesa de operaciones; pero hay que tener en cuenta de que existe un pequeño margen de error. En tales casos, o sea, cuando hay duda, se basará la decisión en los hallazgos macroscópicos de la sección quirúrgica.

Indicaciones y contraindicaciones de la intervención quirúrgica.-

A menudo se plantea la intervención quirúrgica con el propósito de establecer el diagnóstico para iniciar el tratamiento curativo o paliativo.

La evaluación pre-operatoria debe ser encaminada a establecer el diagnóstico histológico mediante biopsia superficial u de otro tipo.

La importancia de una historia completa y de un examen físico es obvia; pero, desgraciadamente, lo obvio permanece frecuentemente en el olvido.

La operación con intento curativo debe ser indicada para el enfermo con biopsia positiva, con tumor localizado que pueda ser extirpado en su totalidad y sin una enfermedad grave concurrente.

La operación es sabiamente indicada cuando el diagnóstico del tejido no se puede establecer en forma pre-operatoria, pero se sospecha su malignidad y no hay evidencias de diseminación a distancia. Un dolor abdominal vago y persistente, pérdida de peso, son indicaciones de exploración abdominal. Una masa de etiología desconocida, localizada, podría ser diagnosticada por laparatomía exploradora.

La cirugía paliativa puede ser indicada en aquellos enfermos con evidencias de incurabilidad y cuando los síntomas producidos por su cáncer pueden ser aliviados o mejorados por una operación que deje secuelas más aceptables que los síntomas de la enfermedad primaria.

Ejemplos de este tipo de operación son: la colá cistoyeyunostomía para aliviar el prurito asociado a una obstrucción biliar, la gastrectomía subtotal por un cáncer gástrico que produce una obstrucción o una hemorragia, resecciones pulmonares parciales o extirpación de secciones de intestino por obstrucción del intestino delgado o grueso.

La sobrevida no se aumenta con estos procedimientos, pero se hace más tolerable. La mortalidad asociada con operaciones para exploración o palpación en los enfermos con una diseminación, puede ser relativamente alta.

Operaciones grandes, como gastrectomía total, pancreatoduodenostomía y neumonectomía, efectuadas con fines paliativos son inaceptables, por el aumento de la mortalidad o morbilidad sin un aumento significativo de la sobrevida.

Las operaciones con propósito de diagnóstico solamente, están indicadas en enfermos con metástasis diseminadas. El sitio de biopsia, obviamente, debe ser el más accesible.

Las operaciones extensas para biopsia a menudo no están indicadas para aquellos pacientes, pero pueden ser necesarias si hay dudas serias con respecto al diagnóstico de malignidad o si el conocimiento previo del tipo celular pudiera afectar el tratamiento que se indicase.

La diseminación metastásica es a menudo contraindicación para operaciones, aunque desde el punto de vista de la lesión primaria esta medida sea considerada paliativa.

La diseminación por infiltración local en las estructuras vecinas es también una contraindicación para operar.

Indicaciones que rigen el tratamiento excisional.-

La evolución del desarrollo de la cirugía del cáncer se vé en el sacrificio progresivo de los órganos que contienen el tumor junto con las vías contiguas de diseminación y de las estructuras adyacentes comprometidas, limitado solamente por la posibilidad de curación y la interferencia con la función normal y su apariencia.

Las operaciones han sido extendidas hasta límites anatómicos para extirpar las lesiones primarias y secundarias.

Esta fase radical del tratamiento quirúrgico probablemente ha alcanzado el máximo de su acción, dado que virtualmente todos los órganos son ahora factibles de ser intervenidos quirúrgicamente.

Muchas de las operaciones en uso han fallado en el control de las operaciones malignas, sin embargo, estas han sido lo suficientemente perfeccionadas como para suponer que, en el futuro, la búsqueda de mejores resultados en el tratamiento del cáncer deberá estar en relación con la etiología, prevención, y una mejor comprensión del metabolismo celular, de su crecimiento y de las alteraciones de éste.

El conocimiento de la forma mediante la cual el tumor se disemina es importante en el enfoque del tratamiento quirúrgico. La diseminación puede producirse por invasión directa, permeación linfática, invasión sanguínea o por implantación.

Las operaciones han sido extendidas hasta límites anatómicos para extirpar las lesiones primarias y secundarias.

Esta fase radical del tratamiento quirúrgico probablemente ha alcanzado el máximo de su acción, dado que

A menudo es posible reconocer la extensión directa del tumor y planear la operación por extirpación amplia. Sin embargo, a veces es imposible reconocer la extensión de la diseminación por vía linfática o sanguínea o por implantación en el momento de la operación o por estudios posteriores, ya que esta diseminación es microscópica.

Extirpación local amplia.-

Se ha enfatizado que la mejor y quizás la única oportunidad para extirpar una lesión tumoral se produce en la primera operación. Los límites del tumor pueden ser reconocibles ya que los planos del tejido virgen no han sido distorsionados por una inflamación o cápsula - triz. El médico sin experiencia en el manejo de los tumores malignos de los tejidos blandos puede abordar el tumor directamente, disecar el plano de disección sobre la pseudo cápsula y, tardíamente, reconocer el compromiso profundo de importantes estructuras; tomar una biopsia incisional o extirpar solamente la masa principal del tumor y entonces darse cuenta de que la finalidad curativa de la operación se ha malogrado. La situación para una recidiva ha quedado establecida. Una excisión incompleta teóricamente produce una apertura de los tejidos, linfáticos y vasos sanguíneos, lo que favorece la diseminación.

Un tumor de partes blandas debe ser considerado como maligno hasta que no haya pruebas suficientes de su benignidad. El cirujano debe estar preparado para la extirpación amplia con un plano de disección que comprometa tejidos sanos y dispuestos a sacrificar cualquier estructura mayor que se encontrare adherida a la masa tumoral.

Los tumores que comprometan la extremidad inferior o huesos de la pelvis pueden necesitar hemipelvectomía o desarticulación de la cadera para la extirpación de la lesión.

La infiltración tumoral de la cintura escapular puede exigir la desarticulación interescapulotorácica. La extirpación del tumor por medio de estas operaciones grandes debe ser hecha en un solo tiempo, tratando de erradicar el tumor en su totalidad, más que en sucesivas operaciones.

Este tipo de intervención (extirpación local amplia) puede aplicarse en muchos cánceres. Puede ser la única operación necesaria para aquellas lesiones que se diseminan solamente por infiltración local. La extirpación del tumor debe incluir piel sana de manera que circunscriba al tumor en tres planos. La extirpación de piel, tejido celular subcutáneo y músculo, a menudo debe ser efectuada con discreta pérdida funcional. Cuando están invadidos los vasos sanguíneos grandes y los nervios periféricos, deben ser extirpados en block, lo mismo ocurre cuando hay huesos o tendones musculares comprometidos.

Resección en block de la lesión primaria con extirpación linfática concomitante.-

Cuando la lesión tumoral metastatiza los linfáticos, el resultado del tratamiento a menudo mejora con la extirpación de los ganglios linfáticos y de los tejidos que los contienen, efectuada en continuidad con la lesión primaria.

Las condiciones se presentan más ventajosas para este tipo de intervención cuando:

- a. Los ganglios linfáticos regionales que reciben el drenaje del tumor están cerca de la lesión primaria.
- b. Hay una sola vía de drenaje.
- c. Los linfáticos son accesibles a la extirpación en block sin el sacrificio de estructuras vitales.

Basada en estos principios, la operación está descrita para extirpar todo o parte del órgano primario original y sus linfáticos regionales, tanto vías como ganglios, sin tocar la lesión primaria ni los linfáticos. Estos son los principios aplicados en la operación de Halsted para mama, y de Miles para la amputación abdominoperineal de recto.

La alta incidencia de recidiva de los tumores malignos después de la extirpación quirúrgica, cuando los ganglios están comprometidos, nos lleva a la posibilidad de extirpar los ganglios regionales.

La extirpación de ganglios extensamente comprometidos por cáncer sugiere que haya ruptura de amplias zonas comprometidas por tumor con intensa contaminación por extravasación de células neoplásicas. En esta situación se debe reconocer que hay otros métodos además de la cirugía que pueden ofrecer un pronóstico mejor, ya que parece que la sección del tumor o de los linfáticos puede, en algunos casos, producir el crecimiento o aparición de metástasis.

Un número importante de enfermos con compromiso ganglionar limitado puede ser curado mediante la extirpación local de los ganglios.

Resección del primario con extirpación linfática diferida.-

Cuando no es posible extirpar los ganglios linfáticos en continuidad, el cirujano puede decidir en tratar esta vía de diseminación en la misma operación o un tiempo después.

Teóricamente, al esperar un período de algunas semanas (6 semanas) entre ambas operaciones, los linfáticos tienen la oportunidad de drenar las células neoplásicas en los ganglios regionales, ofreciendo una gran oportunidad para erradicar la enfermedad.

El alto porcentaje de error en detectar ganglios comprometidos por tumor bajo un examen macroscópico lleva a recomendar que la disección profiláctica debería ser hecha antes de que los ganglios sean clínicamente palpables. Si no hay aumento de volumen ganglionar, pero sí compromiso microscópico, la sobre vida a los 5 años es de 46%. Pero si, clínicamente, hay compromiso tumoral la sobrevida es de 10% a los 5 años.

Sin embargo, nada es definitivo en cuanto a los resultados de la disección diferida de los linfáticos. Lo importante es tener en cuenta que solamente en algunos tipos de cáncer es posible efectuarla. Especialmente se emplea en melanoma.

Ligadura precoz de los vasos sanguíneos.-

Diversos autores como Fisher, Turnbull, Cole, Moore, han demostrado la presencia de células neoplásicas en la sangre que drena un área tumoral.

La manipulación del tumor durante el acto operatorio produce un aumento de las células neoplásicas circulantes. La ligadura de la arteria mesentérica inferior permite la extirpación total del mesocolon regional del colon en la resección por cáncer.

Este principio debe ser aplicado a cualquier operación de cáncer, pero tiene significación particular cuando la diseminación vascular es común, como ocurre con los cánceres de colon, riñón y pulmón.

Manipulación del tumor.-

La manipulación del tumor ha sido siempre reconocida como causa de diseminación celular neoplásica, y ya en 1885 Gerster señalaba la ventaja de las amputaciones altas para evitar la manipulación del tumor y obtener un campo limpio para la incisión.

Adair dice que la presión de la mano sobre el tumor mamario puede producir un pasaje de células cancerosas a los linfáticos y favorecer la producción de metástasis.

Después de la manipulación de un tumor, es posible demostrar un aumento del número de células neoplásicas en el sistema venoso que drena el área tumoral. Esto confirma el efecto de la manipulación en la diseminación del cáncer. Es, por lo tanto, responsabilidad del cirujano disminuir la presión y manipulación pre-operatoria y durante la operación. Conviene insistir en el hecho de que debe evitarse cualquier tipo de presión sobre el tumor.

Prevención de la implantación.-

La implantación de las células cancerosas depende de la viabilidad del tumor y de la resistencia del huésped.

Se ha demostrado que el trauma disminuye la resistencia de la pleura y del peritoneo a la implantación de células neoplásicas en animales (Jones y Rosis). Cualquier tejido abierto ofrece un campo para la implantación si están presentes células viables de tumor. Se cree que este sea el

mecanismo probable de las recidivas en el sitio de anastomosis del colon por resección de cáncer, debido a las numerosas células cancerosas existentes dentro del lumen intestinal. El empleo de ligaduras transfixiantes en el intestino por encima y por debajo del tumor trata de disminuir el pasaje de estas células tumorales del lumen. El lavado del cabo distal del intestino por vía anal, usando suero, disminuye la probabilidad de recidiva (Morgan y Lloyd-Davies, Cole).

El empleo de 10 mgrs. de mostaza nitrogenada en 20 cc. de suero fisiológico o 500 mgrs. de 5-Fu en la misma cantidad de diluyente por vía intraluminal tiene la finalidad de disminuir este riesgo de recidiva. El cambio de instrumental, o al menos esterilizarlo en solución de Dakin, y el cambio de guantes, impide también la recidiva (Jumpert y Meyer, Cole).

Extirpación de metástasis aisladas de cáncer.-

La presencia de una metástasis aislada en el hígado o pulmón, lo que ocurre con cierta frecuencia, plantea un problema en su manejo, ya sea que exista en el momento en que la lesión primaria está siendo tratada, o que aparezca algún tiempo después cuando el enfermo está en observación. Se justifica extirparla sólo si la lesión primaria ha sido adecuadamente controlada y el enfermo tiene una expectativa de vida que no contraindica la operación adicional.

El pronóstico depende principalmente del tipo y origen de la lesión inicial y del lapso transcurrido entre el control del tumor primario y la aparición de la metástasis. Las metástasis solitarias provenientes del riñón, intestino grueso y útero son las que han dado mejores resultados. Aquellas producidas por cáncer de mama o melanoma son las de peor pronóstico.

Tratamiento quirúrgico de la recidiva local del cáncer.-

El enfermo con cáncer que recidiva localmente después de un tratamiento adecuado de irradiación o extirpación puede ser mejorado por la extirpación quirúrgica de la recidiva. Cuanto más localizada sea la recidiva, mayor será el éxito del control.

Si la extirpación primaria ha sido de tal magnitud que alcanzó al límite presentado por las barreras anatómicas locales, el tratamiento de la recidiva probablemente requerirá una amputación radical o una extirpación extensa de órganos importantes, como vesícula, colon, troncos nerviosos y vasos sanguíneos. Este tipo de operaciones no tiene éxito sino cuando el tumor secundario es extirpado en su totalidad.

A menudo, la presencia de recidiva, edema y fibrosis producidos por la infección e induración y/o la reacción a la radioterapia, causa una distorsión de los tejidos hasta tal punto que los planos de resección están obliterados y los planos anatómicos alterados, los tejidos sangran difusamente y la cicatrización es pobre.

Se debe esperar muy bien la operación paliativa que se puede ofrecer, pues el tratamiento con irradiación o quimioterapia puede tener un éxito mayor que el quirúrgico. En algunos casos estos enfermos pueden ser beneficiados al ceder el dolor y tener una expectativa de vida relativamente normal.

La morbilidad y mortalidad por este tipo de operaciones es alta. Son frecuentes las complicaciones, como las fístulas intestinales o urinarias.

Operaciones supra-radicales.--

La evidencia de recidiva local o regional, posterior en su aparición a operaciones convencionales en cáncer de ciertos órganos, como mama, pulmón, estómago y colon, y en cierto tipo de tumores, como melanoma, unido a la cirugía asociada con anestesia avanzada que permite un enfoque más agresivo del tratamiento quirúrgico, lleva a la exploración de operaciones más radicales designadas para extirpar órganos contiguos adicionales o vías de diseminación no incluidas en los procedimientos convencionales.

El uso de gastrectomía total, pancreatoclectomía distal, esplenectomía y disección de ganglios retroperitoneales ha sido preconizado para todos los cánceres del segmento proximal o medio del estómago por Mc Neer.

Sin embargo, este tipo de operaciones tiene una morbilidad y mortalidad alta y no se aprecia un aumento en la sobrevida cuando los ganglios están invadidos.

Otra aplicación de este tipo de operaciones es en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. La operación supraradical extirpa, además de los tejidos indicados en la mastectomía de Halsted, los ganglios supraclaviculares, mediastínicos y cadena mamaria interna, zonas que están más allá de los límites considerados para ser extirpados en continuidad.

En este caso, Urban extirpa los ganglios de la cadena mamaria interna junto con el procedimiento de Halsted y ha descrito una sobrevida de 63% a los 5 años, en contra de 33% con los procedimientos habituales en los casos de que estos ganglios sean positivos para cáncer.

Irradiación pre-operatoria y extirpación quirúrgica.-

Los tumores grandes con adenopatías regionales comprometidas y una invasión directa en tejidos vitales presentan problemas técnicos que pueden comprometer o prevenir una intervención quirúrgica.

Este tipo de tumores corresponde a los de cáncer de esófago, recto y pulmón. Pueden ser diagnosticados como inoperables en un primer momento, y luego de irradiación ser factibles de extirpar.

Según Paulson, el propósito de la irradiación pre-operatoria es cambiar la historia natural de la enfermedad de manera que la lesión quede más localizada. El ideal es localizar el tumor, inhibir la diseminación por destrucción del tumor periférico, fibrosar el lecho vascular y linfático y disminuir la capacidad de diseminación de las células y su posibilidad de sobrevivir antes o después de la operación.

Tratamiento quirúrgico combinado con quimioterapia local, sistémica o regional.-

La ineffectividad del tratamiento quirúrgico solo, incluyendo las operaciones radicales, en el manejo de los cánceres que con mayor frecuencia envuelven las vías linfáticas regionales y hematógenas con una amplia diseminación, ha llevado al uso de los agentes quimioterápicos en combinación con la extirpación quirúrgica.

La quimioterapia se ha usado en irrigaciones locales en el campo quirúrgico para controlar las recidivas locales; ha sido combinada en tratamiento sistémico para la diseminación linfática y hematógena en el momento de la operación o después de ella, y se ha empleado en perfusiones e infusiones arteriales del área que contiene el tumor, con o sin extirpación quirúrgica de la lesión.

Varios tipos de drogas han sido empleadas en quimioterapia. Estas drogas actúan por destrucción de o interferencia con la síntesis de ácido nucléico y por bloqueo del metabolismo celular. Desgraciadamente, efectos colaterales dañinos sobre las células normales, especialmente de los tejidos hemopoyéticos, limitan la efectividad de estos agentes y, a menudo, son causa de un aumento de la morbilidad y mortalidad.

El uso intraarterial o la técnica de perfusión a miembro aislado permite concentrar droga en la zona de sustentación del tumor primario. Para estos efectos, se han usado diversos tipos de droga, como mostaza fenilalanina, mostaza nitrogenada, Thiotepa, 5 - Fluoruracilo y Actinomicina D.

Se han descrito diversos resultados. Jolomb y cols. ha comunicado resultados objetivos de regresión tumoral que van de semanas a meses en cánceres pavimentosos y melanomas. Stehlin y cols. en perfusión de extremidad por melanoma con mostaza fenilalanina ha descrito regresiones espectaculares en metástasis en tránsito que no pueden ser tratadas con métodos convencionales.

En la Unidad de Oncología del Hospital Clínico de la Universidad Católica, se han tratado enfermos con este tipo de terapia, ya sea por melanomas o tumores de partes blandas de las extremidades, o por cánceres pavimentosos de cabeza y cuello, con resultados alentadores y similares a los descritos por autores extranjeros.

b) TRATAMIENTO DEL CANCER CON QUIMIOTERAPIA. -

La quimioterapia del cáncer ha sido empleada ampliamente en los últimos 25 años. Los linfomas y las leucemias han sido las primeras enfermedades que se han mostrado sensibles a las drogas. Los tumores malignos derivados del trofoblasto (coriocarcinoma), algunos sarcomas y carcinomas, son tumores que también han demostrado sensibilidad al uso de drogas antitumorales.

Como tratamiento primario y definitivo del cáncer, la quimioterapia no tiene aún la misma importancia que la cirugía o la radioterapia; sin embargo, hay algunos tipos de cánceres, especialmente los derivados de la serie hematológica, que tienen como único tratamiento estas drogas antitumorales.

Existen varios cánceres en los cuales los mejores resultados de curación se obtienen con el diagnóstico precoz y su consecuente extirpación quirúrgica. En otros cánceres la radioterapia da resultados curativos inferiores a la cirugía. Por este motivo, la razón para el empleo de la quimioterapia consiste en la posibilidad de obtener una mayor respuesta al tratamiento una vez que la cirugía y la radioterapia hayan llegado al límite de su capacidad para controlar la evolución del cáncer.

En condiciones ideales de tratamiento, la cirugía y la radioterapia alcanzan un límite de curación, pero hay otros casos en los que no existen estas condiciones ideales, y es aquí cuando pueden actuar las drogas, ya sea solas o en asociación con los otros tratamientos.

Consideraciones Generales. -

Cada enfermo presenta una mezcla particular de trastornos fisiológicos, bioquímicos y emocionales que el médico debe comprender. Un buen médico no sólo debe tenerlos en cuenta, sino que comprender cual de ellos está

en deficit para corregirlo y poder lograr que el enfermo tenga una vida confortable y útil.

Algunas veces las drogas antitumorales son usadas como una especie de sortilegio mágico tan efectivo y específico que no se piensa que papel puedan jugar en el plan total del tratamiento. Si a ello agregamos la tendencia a asignar al cáncer todos los síntomas que el enfermo presenta, nos lleva en algunas oportunidades a utilizar estos agentes en forma pobre. En este sentido, la preocupación del médico por la quimioterapia lo puede impulsar a dejar de lado la detección y corrección de fenómenos secundarios, como son neumonías, infecciones, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, depresiones psicológicas, etc.

Un hecho importante es separar en estos enfermos los síntomas debidos al cáncer de aquellos producidos por otras causas. Cuando el médico tiene bien claros estos conceptos y ha solucionado los problemas que no dependen de otras alteraciones, puede proceder a tratar con quimioterapia al enfermo.

Antes de emplear la quimioterapia, debe hacerse las siguientes preguntas:

1. Tiene el enfermo un cáncer?

Es importante tener presente que el diagnóstico de cáncer sea efectivo y no una suposición. No basta tener una Rx de tórax que demuestre una sombra pulmonar o la presencia de una tumoración o nódulo, sino que ella debe ser confirmada.

2. El enfermo puede ser tratado con cirugía y radioterapia y obtener su curación con estas terapias?

Este es un hecho importante y que depende de la experiencia del médico. Lo fundamental es considerar cual tipo de enfermedades neoplásicas deben ser

tratadas con uno u otro tipo de tratamiento en forma primaria y, además, evaluar el estado de evolución en que se encuentra el tumor para decidir cual se debe emplear.

Es obvio decir que en los tumores sólidos son la cirugía y la radioterapia las medidas primarias a usar, y que la quimioterapia se usará en etapas avanzadas de la enfermedad. Mientras que en los tumores derivados del sistema linfático o hemopoyético es la quimioterapia el tratamiento primario de elección.

3. Conocer el órgano o tejido en el cual hay cáncer y el tipo histológico de éste.

La respuesta a esta interrogante es básica para poder elegir la droga adecuada. Así las leucemias son tratadas con diferentes drogas, mientras que los linfomas o carcinomas se tratan con otros tipos.

4. Hay evidencias de que la droga usada beneficiará al enfermo al tratar el tipo de tumor que tiene?

Muchos médicos dependen en sus conocimientos y actuación de la información dada por otros médicos para responder esta pregunta. No hay otra forma de conocerla sino a través de las publicaciones de la literatura; pero, a medida que el médico va adquiriendo experiencia con el tratamiento puede ir deduciendo de su observación cuales son las drogas que puedan ayudarlo con más efectividad en el tratamiento del cáncer.

5. Cuál es la mejor forma de administrar la droga?

Es axiomático que una droga activa pueda ser ineficaz si se dá en forma equivocada. El éxito o fracaso puede depender de la vía de administración, esquema, mantenimiento, ciclos repetidos y combinación con otras drogas. El médico siempre emplea los esquemas que se le entregan a través de los textos o circulares de los laboratorios, pero es sabio revisar la literatura más reciente cuando se van a emplear las drogas en quimioterapia.

6. Cuál es la toxicidad de la droga?

Antes de emplear las drogas, debe conocerse su toxicidad. Debe conocer también los órganos que son afectados y sus síntomas más precoces. Debe saber, además, que la respuesta del tratamiento está en relación con la toxicidad. Cuanto más precozmente aparezca ésta, mejor será la respuesta.

Durante el tratamiento, el control debe ser hecho en forma frecuente: hemograma seriado una a dos veces por semana durante las primeras semanas del tratamiento.

Los síntomas tóxicos más frecuentes comprometen los órganos hematopoyéticos, tubo digestivo y mucosas. En el primer caso se presenta anemia, leucopenia y plaquetopenia; en el segundo, diarrea, dolor tipo cólico intestinal, y en el tercero, estomatitis, eritema, ulceraciones, etc.

Si el médico tiene presente estos hechos, no sólo puede decidir cuando debe emplear la quimioterapia, sino además elegir la droga antitumoral más efectiva y emplearla en forma más eficiente y sin gran riesgo. Incluso podrá planear el tratamiento completo y controlar al paciente.

Drogas Usadas.-

En esta comunicación se dará a conocer en forma resumida las diferentes drogas empleadas. Todas ellas tienen como finalidad la de impedir la división celular atacando el ácido nucléico del núcleo, más específicamente, el D.N.A. Según el mecanismo de acción de las diferentes drogas, se las ha dividido en:

- a. Agentes Alquilantes
- b. Antimetabolitos
- c. Antibióticos
- d. Otros

Agentes Alquilantes.-

Mostaza Nitrogenada.- (Dicloren, CIBA) (Mustargen, Mesck Shap and Dolme)

Es el primero de todos los quimioterápicos e inició la era de la quimioterapia moderna en cáncer. Todos los agentes alquilantes llevan en su molécula una o varias moléculas de mostaza nitrogenada que es la parte activa. Son altamente activos y pueden persistir en el cuerpo una vez administrados por un tiempo corto. Durante ese período son capaces de alterar partes específicas del D.N.A. e interferir en la división celular.

Esta droga es muy tóxica y se ha tratado de disminuir su toxicidad sintetizando productos que tengan su molécula activa pero con una toxicidad más disminuida. De esta manera se ha dado origen a una serie de productos llamados alquilantes.

Los linfomas son sensibles a estas drogas. Los linfosarcomas y los reticulosarcomas también son sensibles, pero han sido desplazadas lentamente por otros tipos de drogas. Se usa en Hodgkins con buenos resultados. También se usa en cáncer de mama con resultados fugaces; pero donde mejor se emplea es en el control de derrames pleurales y de ascitis, así como en el lavado de heridas operatorias después de cirugía radical con criterio cancerológico.

Uno de sus efectos tóxicos importantes es la flebitis. Por eso se debe administrar a través del equipo de suero y no directamente en la vena. Produce náuseas y vómitos y una acción tóxica moderada sobre la médula hematopoyética y debe hacerse un recuento semanal de sangre. Se administra en dosis de 0,4 mgrs. x Kg. como dosis total, administradas en uno o dos días sucesivos.

Thiotepa.- (Lederle)

Es una droga que tiene 3 grupos amino derivados de la mostaza nitrogenada unidos a una molécula de P y otra de S. Por esta característica se le considera poli-

funcional. Tiene una acción parecida a la de la mostaza nitrogenada, pero menos tóxica. Produce menos flebitis, náuseas o vómitos, pero se conserva la acción tóxica sobre los órganos hemopoyéticos produciendo leucopenia y plaquetopenia.

Es una droga efectiva en cáncer de ovario y de mama principalmente. Su administración es en dosis de 1,5 mgrs. x Kg. de peso.

En la Unidad de Oncología la empleamos en dosis de 15 mgrs. diarios en 2 cc. de agua destilada en la vena o intramuscular por 6 días. Según el resultado del hemograma, se sigue en las semanas siguientes con 30 mgrs. semanales. Se debe controlar semanalmente o quincenalmente el hemograma.

La droga viene en ampolletas de 15 mgrs.

Ciclofosfamida.- (Endoxan, Asta) (Cytosan, Mead Johnson).

Es una de las drogas no activas, la que debe activarse en el organismo al separarse la parte activa de la molécula de su parte inactiva.

Puede administrarse por vía oral o intravenosa en dosis de 15 mgrs. por Kg. de peso. Produce leucopenia, pero menos trombocitopenia que otros agentes. Produce alopecia, Es activa en leucemia, mieloma múltiple, cáncer del ovario y linfomas.

En la Unidad de Oncología usamos el esquema de 200 mgrs. diarios por vía intravenosa por 10 días, continuando con estas curas según la tolerancia del hemograma.

Antimetabolitos.-

Los antimetabolitos estran en competencia con los metabolitos conocidos en el sistema bioquímico esencial de la célula. En el caso de las drogas antitumorales, los compuestos llamados antimetabolitos competen en varios puntos con la secuencia proteica DNA - RNA y de esta manera interfieren con las propiedades de reproducción o de síntesis de la célula.

Los antimetabolitos producen sus efectos tóxicos sobre los tejidos normales, médula, mucosas gastrointestinales, causando diarrea, lesiones orales, trombocitopenia y leucopenia,

Antagónicos del Acido Fólico.-

El methotrexate (Lederle), es la droga principal. Ella antagoniza al ácido fólico al unirse a la enzima reductora de este ácido. Produce regresión completa de la leucemia aguda del niño. Es activa en el coriocarcinoma de la mujer. Tiene efectos en el cáncer de mama y linfomas. Administrada por infusión intraarterial, tiene efectos en los cánceres pavimentosos de piel y mucosas de la región de cabeza y cuello. Se puede usar por vía oral o intravenosa e intraarterial. Es tóxica y produce depresión medular y estomatitis.

Se da en dosis de 2,5 mgrs. diarios por vía oral y de 50 mgrs. diarios por vía intraarterial.

Antagónicos de las Purinas.-

El más usado de esta serie es la 6-mercaptopurina (Purinetol Burroughs Wellcome). Interfiere en la incorporación de las purinas en los nucleótidos. Junto con producir depresión medular, puede producir daño hepático.

Las dosis usuales son de 2,5 a 5 mgrs. por Kg. de peso. Se usa en leucemia y linfomas.

Antagónicos de las Pirimidinas.-

El más usado es el 5-Fluorouracil (Roche). Inhibe la incorporación del uracilo en el D.N.A. Se usa en dosis de 7,5 mgrs. por Kg. de peso. Se emplea principalmente en cáncer gástrico, cáncer de mama y cáncer de colon.

En la Unidad de Oncología usamos el siguiente esquema: 500 mgrs. diarios por 6 días, para luego seguir con 500 mgrs. día por medio hasta completar 3 grs.

Quimioterapia Local.-

Debido a que el cáncer es generalizado, la administración local del quimioterápico no puede destruir todas las células.

El uso de instilaciones locales de agentes antitumorales está limitado a escasas oportunidades. Una de estas es prevenir la recidiva rápida de derrames tanto pleurales como peritoneales de cáncer diseminado en esa zona. El uso de diversas drogas alquilantes favorece la detención de estos derrames.

Quimioterapia Regional.-

Muchos de los tumores existentes son resistentes a las drogas administradas en forma sistémica. Por este motivo, se han ideado métodos de administración de las drogas para controlar las recidivas locales en los casos en que no se puedan resear quirúrgicamente. Los métodos de perfusión con circulación extracorpórea y de infusión intra-arterial de agentes antitumorales permite administrar grandes dosis de quimioterápicos, los que son llevados por la circulación a la zona tumoral.

Se describe a continuación las dos técnicas anteriormente citadas.

Perfusión con circulación extracorpórea (CEC).-

Consiste en la administración de drogas antitumorales en altas dosis en la zona aislada donde existe el tumor. Se emplea especialmente en tumores de las extremidades, de pelvis. Se efectúa a través de un equipo de circulación extracorpórea para hacer circular la droga por el área aislada del tumor. Cuando la aislación de la zona tumoral es buena, la filtración de la droga es escasa y se producen mínimos efectos tóxicos en el resto del organismo.

La técnica es compleja y se necesita equipo y experiencia para realizarla. Se debe efectuar especialmente en centros asistenciales preparados adecuadamente para ello.

Las complicaciones locales incluyen edema, dolor, dermatitis, alopecia, neuritis e incluso necrosis del tejido y tromboflebitis.

Si se producen filtraciones a la circulación general, debido a las dosis altas de quimioterápicos es posible que se presenten efectos tóxicos sistémicos importantes.

Este método de administración se realiza principalmente en tumores de las extremidades tales como melanoma y sarcomas de partes blandas. Los melanomas de las extremidades han demostrado presentar una buena respuesta objetiva al tratamiento. Se han descrito un 30% de respuesta objetiva en casos de metástasis en tránsito o de recidiva local.

En la Unidad de Oncología hemos tratado enfermos con melanoma de diversos grados, obteniendo resultados similares a los descritos en la literatura. También hemos observado buenos resultados en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas, especialmente liposarcomas.

El empleo de esta técnica en estos dos tipos de tumores ha producido efectos beneficiosos en clínica. En el resto de los tumores, sólo hay observaciones experimentales.

Infusión Intraarterial.-

Consiste en la administración de la droga por vía intraarterial a través de un catéter mediante la insuflación a presión por medio de un sistema conectado a un motor de rotación excéntrica.

Este tratamiento se aplica colocando el catéter en el pabellón y dejando al enfermo hospitalizado para el suministro de la droga, o en forma ambulatoria con una bomba portátil por tiempo indefinido.

Se emplea principalmente en cánceres localizados en cabeza y cuello, gástrico y hepático.

La técnica, al igual que en el procedimiento anterior, es complicada y debe ser realizada por cirujanos expertos y con un equipo adecuado de infusión.

Sus resultados han sido excelentes, especialmente en los cánceres pavimentosos de de cabeza y cuello.

En la Unidad de Oncología se han realizado estas experiencias obteniéndose resultados alentadores en cuanto a fusión de tumores de esa localización.

HORMONAS.-

El uso de hormonas en el tratamiento del cáncer está relacionado con el concepto de "hormonodependencia", esto es, que el crecimiento continuo de un tumor está relacionado con una hormona específica.

La regresión del tumor puede realizarse reduciendo la secreción hormonal a través de la extirpación endocrina o reduciendo la acción trófica de la hipófisis anterior.

Ambos procedimientos pueden ser empleados y gradualmente hay un reconocimiento de que las hormonas como drogas pueden producir regresión tumoral. Trabajos recientes hacen suponer que ellas también afectan la frecuencia proteica dentro del DNA - RNA.

Estrógenos.-

Después del descubrimiento de que la castración (orquidectomía) producía regresión del cáncer de próstata y de sus metástasis, el empleo de estrógenos para tratar el cáncer en esta localización se generalizó.

También se emplean los estrógenos en el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres con más de cinco años de menopausia.

En la Unidad de Oncología, el estrógeno es empleado en el cáncer mamario y en el de próstata. La dosis es de 400 mgrs. en pellets cada 4 meses en forma de Hexestrol.

Andrógenos.-

Se emplea en el cáncer metastásico de mama. El dolor óseo logra desaparecer y en el 50 a 60% de los casos hay regresión tumoral en las enfermas pre y post menopáusicas. Al igual que los estrógenos, los empleamos en forma de pellets en dosis de 400 mgrs. cada 4 meses. Usamos testosterona pura, la que produce menos efectos colaterales.

Esteroides.-

Estas hormonas han sido empleadas por vía de ensayo en casi todos los tipos de cáncer y a menudo producen alguna respuesta subjetiva. Se observa un efecto antitumoral en la leucemia aguda de los niños.

La experiencia personal en el tratamiento del cáncer con estas hormonas es negativa. Hemos visto diseminación tumoral con su empleo.

Hormona Tiroidea.-

Se dice que puede producir regresión de las metastasis de cáncer tiroideo. Se supone que muchos de estos cánceres necesitan de tirotropina para crecer e invadir. La hormona tiroidea, al inhibir la tirotropina, puede producir regresión tumoral.

Progesterona.-

Varios trabajos publicados en la literatura la señalan como una hormona que actuaría en el cáncer de endometrio. Ultimamente hay trabajos experimentales que demuestran su buen efecto en hipernefromas generalizados.

Sus dosis son 250 a 500 mgrs. dos veces por semana. No presenta efectos colaterales.

En gran número de tumores, la quimioterapia es esencial en el manejo del enfermo, y para algunos cánceres se la considera el tratamiento de elección tan pronto como se haya hecho el diagnóstico.

Cuando un médico vá a emplear la quimioterapia en un enfermo de cáncer, debe tener en cuenta el estado general del enfermo y concentrarse en el paciente, no distraerse pensando en la droga o en el tumor. Es decir, no interesa muchas veces elegir una droga determinada para un determinado tumor, ya que no existe especificidad, sino que ver como se puede aliviar mejor al enfermo.

Como conclusión de lo expuesto, podemos decir que en sus comienzos se empleó la quimioterapia en enfermos con cáncer avanzado. A medida que fueron apareciendo drogas más activas, ella ha asumido un rol más importante en el tratamiento del cáncer, junto a la cirugía y a la radioterapia.

DROGAS ANTICANCEROSAS EMPLEADAS EN LAS ENFERMEDADES
NEOPLASICAS

Tipo Bioquímico	Droga	Nombre	Dosis	Enfermedad
		Mecloroctamina (HN2-Mustargen)	0,4 mg/Kg	Hodgkins, lin fosarcoma, o- vario, derram- es, lavado herida opera toria, mama.
		Dicloren (amp. 10 mg.)		
		Ciclofosfamida (Cytosan, Endoxan)	3 mg/Kg diarios	mama, ovario, pulmón, sarco mas de partes
		(amp. 100 mg., 200 mg. tabl. 50 mg.)	10 días. (200 mg día rios oral o IV x 10 días).	blandas, linfo sarcomas, Hodg kins.
	Mostazas Nitrogenadas			
Agentes Alquilantes		Melphalan (Alkeran)	6 mg. día rios x 2 a 3 semanas	Mieloma Melanoma en perfusión CEC
		(Tabl. 2 mg. amp. 100 mg.)	100 mg IV por una vez	
		Mostaza uracila da. (investigación)	1 a 2 mg. diarios x 3 semanas oral	Enfermedades hematológicas tumoraes.
		Clorambucil (Leukeran)	0,1 a 0,2 mg/Kg oral diarios x 3 a 6 sema nas.	Mama, ovario testículo, en fermedades hematológicas tumoraes.

Tipo Bioquímico:	Droga	Nombre	Dosis	Enfermedad
Agentes Alquilantes	Derivados de las etilimidias.	Trietilenmelamina (TEM).	'2,5 mg oral día x medio x 7 dosis. '2,5 a 5 mg. 'oral semanal, dosis de mantención.	'Enfermedades hematológicas tumorales.
		Trietilentiofosfaramida (Thiotepa) (amp. 15 mg.)	'15 mg diarios IV x 6 días. '15 a 30 mg semanales, dosis de mantención	'Ovario, mama, enfermedades hematológicas tumorales, retinoblastoma. 'Perfusión CEC en melanoma
		Sulfonatos Alquilantes	Busulfan (Mileran)	'4 a 12 mg oral diarios. '1 a 3 mg oral diarios, dosis de mantención.
Antimetabolitos	Análogos al ácido fólico	Methotrexate (Ametopterina) tabl. 2,5 mg oral. amp. 5 y 50 mg IV. En infusión intrarterial, se debe usar con Leucovorín, 3 mg c/6 horas IM.	'5 mg diarios oral x 10 días '5 mg diarios oral 3 veces a la semana '10 dosis. 'Infusión IA '50 mg diarios x 5 días. '50 mg infusión IA día por medio, dosis de mantención.	'Enfermedades hematológicas tumorales, mama, testículos, cánceres pavimentosos de piel o de seno maxilar en infusión IA, aplicación local en solución 1 a 5%.

Tipo Bioquímico	Droga	Nombre	Dosis	Enfermedad
Antimetabolitos	'Análogos de las Pirimidinas.	'5-Fluoruracilo (5-FU)	'15 mg/Kg.	'Mama, colon,
		'amp. 250 mg.	'500 mg día-	'estómago, le-
		'amp. 500 mg.	'ríos x 6 días.	'siones pavi-
			'500 mg día-	'mentosas de
			'ríos día x	'piel.
			'medio en cur	
			'sos de 3 gr.	
Antimetabolitos		'Cytarabine (Citosina arabinosa).	'2 a 4 mg/Kg	'Enfermedades
		'Cytosar -Ara-C	'IV diarios	'hematológicas
			'x 10 a 20 días.	'tumoraes.
Antimetabolitos		'Azauridina	'270 mg/Kg	'Micosis fun-
		'Triazur	'oral día -	'goides.
			'ríos.	
			'135 mg/Kg	
			'oral día -	
			'ríos, manten	
			'ción	
Antimetabolitos	'Análogos de las Purinas	'6 Mercaptopurina	'2,5 mg/Kg o	'Enfermedades
		'6 M - P	'ral diario.	'hematológicas
		'Purinotol		'tumoraes
				'coriocarcinoma
Antimetabolitos		'6 Thioguanina (TG)	'2 mg/Kg	'Enfermedades
			'oral día-	'hematológicas
			'ríos	'tumoraes
Productos Naturales	'Alcaloides de la Vinca Rosea	'Vinblastina (VLB)	'10 mg día-	'Mama, coriocarci-
		'Velban	'ríos x 3	'noma, Hodgkins,
		'(amp. 10 mg)	'días.	'testículo, sarco
			'una serie ca	'mas de partes
			'da 4 semanas	'blandas.

Tipo Bioquímico	Droga	Nombre	Dosis	Enfermedad
		Vincristina (VCR) Oncovin (amp. 1 mg)	1 mg diario x 3 días	Enfermedades hematológicas tumorales, Wilm's, sarcomas de partes blandas.
Productos Naturales	Antibióticos	Actinomicina D (Cosm. gen) (amp. 0,5 mg)	0,015 mg/Kg diarios x 5 días.	Coriocarcinoma, tumor de Wilm's, testículo, rabdomiosarcoma.
	Enzimas	L-Asparginasa	50 a 200 UI/Kg.	Leucemia aguda.
Misulamas	Sustitutivos de la urea	Hidroxiurea	80 mg/Kg oral c/3 días. 20 a 30 mg/Kg oral diarios	Melanoma
	Derivados de la metilhidrazina	Natulan cápsulas 50 mg	50 a 300 mg oral diarios	Melanoma Hodgkins
	Corticoides	Prednisona	20 a 100 mg oral día - rios.	Leucemias, linfomas, Hodgkins, mama.
Hormonas	Progestágenos	Hydroxiprogesterona (Delalutin) Medroprogesterona. (Provera)	1,0 gr IM 2 veces a la semana. 100 a 200 mg oral diarios. 200 a 600 mg IM 2 veces a la semana	Endometrio

Tipo Bioquímico	Droga	Nombre	Dosis	Enfermedad
Hormonas	Estrógenos	Hexestrol Honvan	'Pellets 400' 'mg c/4 me -' 'ses. '300mg oral 'diarios x '10 días.	'Mama, prósta' 'ta.
	Andrógenos	Testosterona propionato. Testosterona pura.	'250 mg IM 'diarios x '10 días. 'Pellets 400' 'mg c/4 me -' 'ses.	'Mama.'