

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

ONCOLOGIA CLINICA VERSUS CINETICA TUMORAL

DISCURSO IN MEMORIAM
para la recepción póstuma del Académico electo



Ilmo. Sr. Dr. D. LUIS GIMENO ALFÓS

leído el 17 DE Junio de 1996 por el

Excmo. Prof. Dr. D. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJÓN
Presidente de esta Real Corporación

DISCURSO DE CONTESTACION

Ilmo. Sr. Dr. D. SANTOS SANZ SÁNCHEZ
Académico de Número de la misma



BILBAO
MCMXCVI

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

ONCOLOGIA CLINICA VERSUS CINETICA TUMORAL

DISCURSO IN MEMORIAM
para la recepción póstuma del Académico electo



Ilmo. Sr. Dr. D. LUIS GIMENO ALFÓS

leído el 17 DE Junio de 1996 por el

Excmo. Prof. Dr. D. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJÓN
Presidente de esta Real Corporación

DISCURSO DE CONTESTACION

Ilmo. Sr. Dr. D. SANTOS SANZ SÁNCHEZ
Académico de Número de la misma



BILBAO
MCMXCVI

FE DE ERRATAS

PAGINA 3

Donde dice:

" Durante este último año, que era él, "

Debe decir:

" Durante este último año, era él, "

PAGINA 38

Donde dice:

" ENSUNZA Y CAICEDO "

Debe decir:

" ENSUNZA Y CACICEDO "

PAGINA 39

Donde dice:

" que el movimiento proliferativo del ciclo nuclear "

Debe decir:

" que el movimiento proliferativo del ciclo celular "

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

ONCOLOGIA CLINICA VERSUS CINETICA TUMORAL

DISCURSO IN MEMORIAM
para la recepción póstuma del Académico electo



Ilmo. Sr. Dr. D. LUIS GIMENO ALFÓS

leído el 17 DE Junio de 1996 por el

Excmo. Prof. Dr. D. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJÓN
Presidente de esta Real Corporación

DISCURSO DE CONTESTACION

Ilmo. Sr. Dr. D. SANTOS SANZ SÁNCHEZ
Académico de Número de la misma



BILBAO
MCMXCVI



Hoy:

Hoy, me he desp

*El era, quien, de
no era precisamente de*

*Durante este últi
la cama, a su óvulo con
pacientes, de sus tantas*

*Nunca se acostu
aliento de vida hasta el j*

*Hoy, me he dado
un increíble legado, tam
honor de conocerle y qu*

*A MI PADRE, M
fácil, y vivirla cerca de ti*

A Teresa, mi mujer,
a mis hijos, Tere, Clara M^a,
Luis Miguel y Arancha.

Hoy:

Hoy, me he despertado, le he buscado, pero ya no estaba.

El era, quien, desde que era pequeña, entraba en mi habitación cada mañana, y no era precisamente de los que daban un beso (arriba zangotita!).

Durante este último año, que era él, el que no encontraba a su hija pequeña en la cama, a su óvulo coqueto, sino, lo que acabó siendo su gran pesar, a una de sus pacientes, de sus tantas mimadas enfermitas.

Nunca se acostumbró a tener en su propia casa un ejemplo de lo que fué su aliento de vida hasta el final: LA LUCHA CONTRA EL CANCER.

Hoy, me he dado cuenta real de que se ha ido, pero no en vano, sino dejándonos un increíble legado, tanto científico como personal, a cada uno de los que tuvimos el honor de conocerle y quererle.

A MI PADRE, MI MEDICO: gracias por haberme dado la vida, hacerla tan fácil, y vivirla cerca de ti.

Bilbao, 23 de Abril de 1996

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'M' followed by a cursive name, all written on a horizontal line.

ONCOLOGIA CLINICA VERSUS CINETICA TUMORAL

Por el Dr. L. GIMENO ALFÓS

"Sepa usted que la depresión no se conoce en esta casa y que no estamos dispuestos a estudiar las posibilidades de derrota; no existen."

(Victoria R.I.)

Excmo. e Ilmo. Sr. Presidente:
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos:
Señoras y Señores:

Quiero en primer lugar, expresar mi gratitud a todos los Académicos que, en día ya lejano, apoyaron la proposición para mi ingreso en esta docta Corporación y especialmente a nuestro Presidente, Prof. J. M. de GANDARIAS, creador y valedor de la joven Universidad de Bilbao, hoy Universidad del País Vasco. El hecho de que mediasen razones de cariño y amistad, no merma en lo más mínimo mi gratitud y reconocimiento.

Nuestro discurso es producto de una profunda y extensa reflexión sobre uno de los problemas más palpitantes de la Oncología actual, y que desde aquel lejano día de 1951 en que el trabajo de Alma HOWARD y Doniach PELC (1), permitió sistematizar el ciclo vital de la célula, pasando en la década de los sesenta, la Oncología Clínica del puro empirismo a la racionalidad científica; a partir de los setenta, consolidar y controlar una serie de tumores (leucemias, linfomas, corioepitelioma, tumores germinales, carcinoma de mama, carcinoma anaplásico de pulmón, sarcoma osteogénico, etc.) cuya curación y control eran impensables antes de 1970. Ese problema básico y palpitante es la Dinámica Tumoral, basada en la Cinética Celular, considerada como la rama de la Biología Celular que "entiende en los hechos dinámicos del crecimiento, declinación, movimiento y control de las poblaciones celulares y del ciclo celular, tanto de las células normales como tumorales", diferenciándose profundamente de los hechos puramente morfológicos y descriptivos.

Varias veces comenzando este trabajo y otras tantas interrumpido por las mil vicisitudes y problemas de la vida, hemos decidido finalmente acometerlo y afrontarlo, aprovechando nuestra propia estabilización y el estado del asunto que nos ocupa. Con ese espíritu nos atrevemos a someter a su consideración y crítica, nuestra visión del problema, producto de nuestra experiencia y hacer médico de los 42 años transcurridos desde aquel lejano Junio de 1954, cuando culminé mi Licenciatura en la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

He aquí mi discurso sobre Oncología Clínica versus cinética Tumoral.

I

INTRODUCCION: BASES DE LA ONCOLOGIA RACIONAL

Después de haber iniciado nuestra actividad médica y oncológica, de acuerdo a unos presupuestos teóricos que hoy se nos aparecen como un tanto empíricos, se van conociendo una serie de hechos (cuyo primer episodio es el ya citado de HOWARD y PELC) (1) que vienen a darnos una nueva base, más sólida y acabada, para nuestro conocimiento de la enfermedad tumoral con las posibilidades de actuar sobre ella, tanto por cirugía como por radioterapia, quimioterapia, termoterapia y bioterapia, solas o asociadas.

Debido a la naturaleza de todos estos hechos y los principios de ellos derivados, hemos decidido denominar a este nuevo periodo etapa "racional" de la Oncología Clínica. Esta serie de hechos, que iban a tener influencia decisiva en la futura evolución de la Oncología, han tenido su desarrollo principal en la década del 60 al 70, período, que desde el punto de vista clínico ha discurrido bajo el progreso evidente e inexorable de la Cirugía y Radioterapia; y sobre todo, de la Quimioterapia, tanto regional como sistémica; la Termoterapia, desde 1974, y desde 1982, de la moderna Bioterapia (llamada con anterioridad Inmunoterapia). Relataremos estos hechos, agrupados por conceptos y desarrollados secuencialmente.

II

SISTEMATIZACION DEL CONOCIMIENTO DEL CICLO VITAL DE LA CELULA

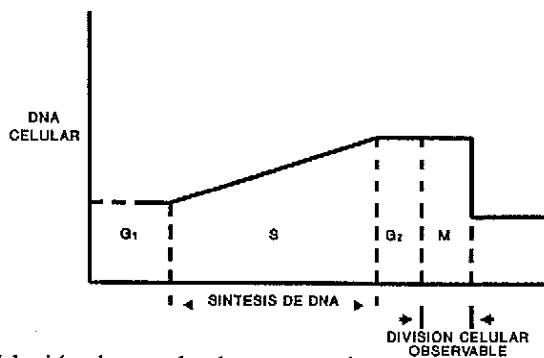
Antes, en la década anterior, en 1951, HOWARD y PELC (1, 2) como hemos señalado anteriormente demostraron mediante estudios trazadores con

³²P y ³⁵S la síntesis confirmada en el ciclo de la síntesis, sino que se proponen en un esquema del ciclo que desmembrado se divide en tres períodos: las características metabólicas de las células en reposo: las conocidas como G₀ o de presíntesis, G₁ o de síntesis, G₂ o de maduración, y finalmente M o de mitosis, distinguiendo a las células en reposo (G₀) de las que necian en reposo (G₀) notablemente n y crecimiento t siguiente.

I. INDUCCION

En 1956 P... cia a la radiación exponencial, re que se verá des

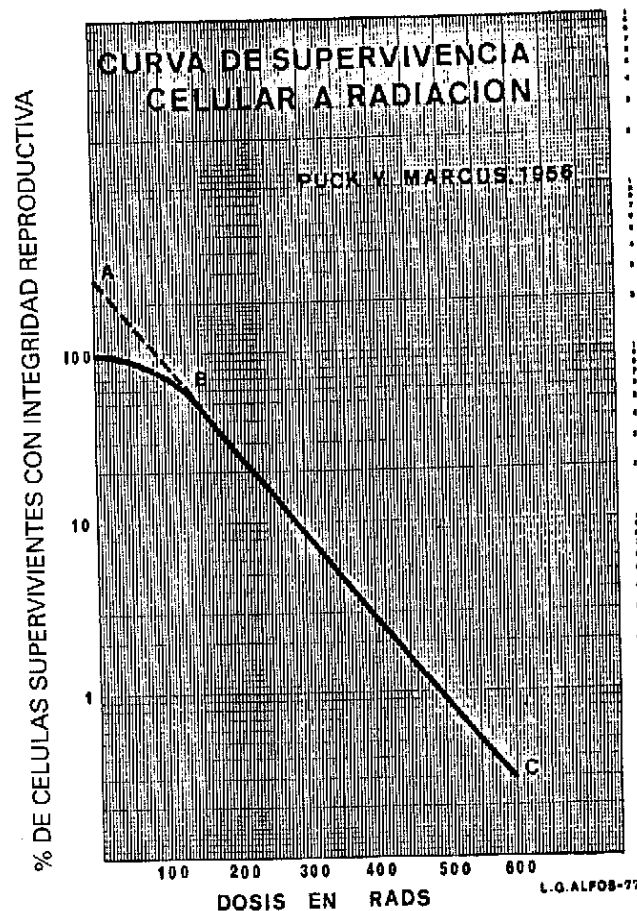
^{32}P y ^{35}S la síntesis de DNA durante la interfase de la división celular, lo que fué confirmado en 1954 por LAJTHA y cols. (3) con ^{32}P y ^{14}C . Estos estudios evidenciaron que los fenómenos de división celular no podían reducirse a la mitosis, sino que se preparaban ya en el curso de la interfase. HOWARD y PELC proponen en 1953 (4) un esquema del ciclo celular que desmembraba la interfase tres períodos de características metabólicas diferentes: las conocidas fases G_1 ó de presíntesis, S ó fase de síntesis, G_2 o de premitosis y finalmente M ó fase de mitosis, distinguiendo como G_0 a las células que permanecían en reposo. Con la elucidación de este hecho aumentó notablemente nuestro criterio sobre la interrelación existente entre ciclo celular y crecimiento tumoral, lo que alcanzó una aplicación definitiva en la década siguiente.



III QUIMIO-RADIOTERAPIA

1. INDUCCION DE MUERTE LOGARITMICA POR LA RADIACION

En 1956 PUCK y MARKUS (5) obtienen la primera curva de supervivencia a la radiación "in vitro", demostrando que su acción occisiva sigue un patrón exponencial, resultando por tanto inductora de "muerte logarítmica" (al igual que se verá después con la quimioterapia).



2. INICIO DE LA POLIQUIMIOTERAPIA

Por otra parte, tras el estudio de GOLDIN y MANTEL en 1958 (6) sobre combinaciones experimentales de drogas, en 1960 se inicia tímidamente la poliquimioterapia, originalmente en el tratamiento de carcinomas testiculares metastatizados, sobre bases más bien empíricas, buscando la potencialización por la simple adicción de un agente alquilante, un antimetabolito y un antibiótico, lo que evidenció una notable respuesta antitumoral (LI y cols. 1960) (7). Aunque su desarrollo fué puramente empírico, perviven todavía hoy muchos esquemas poliquimioterápicos que han probado reconocidamente su eficacia en el tratamiento de distintas neoplasias (Mopp en Hodgkin, CMFVP en mama, etc.) (8, 9, 10).

3. POSTULADOS DE LA "RACIONALIZACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA" EN LA QUIMIOTERAPIA

Pero es el estudio de leucemia L-1210 de la acción de la quimioterapia racionalización. En el estudio de la actividad celular total con quimioterápicos únicos sobre el ciclo celular de dicha célula (estudio de la dinámica de la acción de la quimioterapia) sobre es una adecuada selección de un agente aditivo sin incrementar la toxicidad de una sola célula letal, matar eventualmente esa última célula por la reducción celular o puede "erradicar" el tumor responde a una respuesta para la Radioterapia (y también de la radioterapia) estudios definían y p de la Radioterapia) número de células t adecuadamente con desde 1982). Y que to pudiera iniciarse las posibilidades rea para Quimioterapia

4. CLASIFICACION Y ACCION SOBRE

En relación con agente quimioterápicos, BRUCE y cols. tóxicos, basándose sobre las células de cas normales del ra

3. POSTULADOS DE SKIPPER SOBRE LA "ACCION OCCISIVA CELULAR" EN LA QUIMIOTERAPIA

Pero es el estudio de SKIPPER y cols. en 1964 (11), utilizando el modelo de leucemia L-1210 del ratón, el que definitivamente marca un hito en la evolución de la quimioterapia y es, realmente, el punto de partida que permite su racionalización. En este estudio, SKIPPER, fué capaz de medir la acción occisiva celular total con bastante precisión en respuesta a una variedad de agentes quimioterápicos únicos, fundándose en el conocimiento de la cinética y del ciclo celular de dicha leucemia (empieza a producir beneficios el mejor conocimiento de la dinámica tumoral). De este modo demostraron también un incremento de la acción occisiva, usando una combinación de fármacos (poliquimioterapia) sobre este modelo experimental cuantitativo, evidenciando, con la adecuada selección de drogas y dosis, que se podía obtener un efecto terapéutico aditivo sin incremento de la toxicidad; demostrando también que la pervivencia de una sola célula neoplástica, puede, por proliferación hasta una cifra letal, matar eventualmente al portador, implicando la necesidad de acabar con esa última célula para alcanzar una curación radical y absoluta. Sin embargo, la reducción celular obedece a una "cinética de primer orden", es decir, que no puede "erradicar" el 100% de una población celular dada, concepto que corresponde a una representación logarítmica (igual que señalamos anteriormente para la Radioterapia), y evidencia la imposibilidad teórica de la quimioterapia (y también de la radioterapia) para destruir todas las células tumorales. Estos estudios definían y precisaban que el papel de la Quimioterapia (al igual que el de la Radioterapia) no podía ser curativo radical sino reductor del máximo número de células tumorales hasta cifras afrontables por la inmunidad propia, adecuadamente conservada o potenciada (Inmunoterapia antes y Bioterapia desde 1982). Y que los resultados terapéuticos mejorarían cuando el tratamiento pudiera iniciarse antes de que el volumen de células tumorales sobrepasase las posibilidades reales de cada arma terapéutica (10¹¹ para Radioterapia y 10⁶ para Quimioterapia).

4. CLASIFICACION DE AGENTES CITOTOXICOS SEGUN RESPUESTA Y ACCION SOBRE EL CICLO CELULAR

En relación con todo lo anterior, y estudiando los efectos relativos de cada agente quimioterápico a diversas dosis, sobre células tanto tumorales como normales, BRUCE y cols. en 1966 (12), distinguieron varias clases de agentes citotóxicos, basándose en el efecto comparativo de cierto número de dichos agentes sobre las células de un linfoma transplantable y sobre las células hematopoyéticas normales del ratón. Todo esto permitió distinguir entre aquellos agentes

cuya acción era independiente del ciclo celular, actuando sobre células dentro y fuera del ciclo (G_0), y que llamamos ciclo-inespecíficos (dominantemente agentes alquilantes y radiación), y aquellos otros cuya acción se desarrolla exclusivamente sobre células en ciclo y los que llamamos agentes cicloespecíficos (pseudometabolitos, antibióticos y mitostáticos), estableciendo igualmente una relación dosis-efecto para cada clase o grupo de agentes quimioterápicos, independientemente de la clásica distribución de los mismos según criterio farmacológico puro.

Así, los agentes alquilantes y la radiación ionizante mostraban una acción independiente del ciclo celular, con destrucción claramente exponencial de las células, directamente proporcional a la dosis. Los agentes tipo antimetabólicos y mitostáticos, así como la timidina trititada, mostraban una actividad dependiente de la fase del ciclo celular en que se encontrara la célula, produciendo curvas inicialmente exponenciales, pero con saturación de dosis, a partir de la cual no es posible aumentar el efecto por más que se incremente aquélla; son, pues, agentes ciclo-específicos monofásicos, en que las células en reposo quedan protegidas contra ellos. Los antibióticos tipo actinomicina D muestran una actividad sobre varias fases simultáneas del ciclo celular, pero produciendo curvas exponenciales sin saturación de dosis a diferencia de los antimetabólicos y mitostáticos; son, pues, agentes de comportamiento intermedio, que definimos como ciclo-específicos polifásicos.

Posteriormente, VAN PUTTEN en 1970 y 1971 (13, 14) modificaron la clasificación de BRUCE, demostrando que los agentes alquilantes (y la radiación) son, también, agentes ciclo-específicos polifásicos (como la actinomicina D). Prácticamente, una clasificación, con las lógicas variantes derivadas de la adición de todos los últimos quimioterápicos incorporados en los últimos años (antimetabolitos, citostáticos, antibióticos, antranílicos, y otros), y agentes alquilantes (nitrosos y derivados del Platino) se viene aceptando en la actualidad.

5. CARACTERISTICAS DE LA POLIQUIMIOTERAPIA TRANSICIONAL

El estudio de la leucemia experimental L-1210, así como de una amplia gama de tumores espontáneos o inducidos, incluyendo tumores sólidos, demostró que un régimen poliquimioterápico debía consistir en una combinación de fármacos, que llamamos "bloque", que pueden ser usadas a dosis máximas, debido a los diferentes efectos tóxicos que exhiben; y que además, ejerzan acciones sobre puntos múltiples del ciclo celular, permitiendo precisar algunas conclusiones (SKIPPER y PERRY, 1970) (15): a) el tiempo de duplicación o

doblamiento de los
existen una relación
mioterapia; c) hay
trititada y la respues
eficaces contra tum
na bajos, que los fá
entre tiempo de do

CINETICA

En relación co
entre los distintos tu
da de los sesenta y
comprender las cara
los resultados del tra

Este mejor con
comprensión de la ci
iba a tener una influ
y lograr que, lo que
especialista", se tra
proceso de decisión
auténtica TERAPIA
mejor conocimiento
del mejor conocimie
cada estadio y situac

En este sentido,
cimiento de la cinétic
do su diagnóstico, or
qué forma?.

Iremos contestar
antes, y en esta intro

1. ¿(

2. ¿(

3. ¿(

sc

ca

doblamiento de los tumores aumenta con el incremento de la masa tumoral; b) existen una relación inversa entre enfermedad avanzada y curabilidad por quimioterapia; c) hay una relación directa entre el índice de marcaje con timidina tritiada y la respuesta al tratamiento; d) los agentes alquilantes parecen ser más eficaces contra tumores con tiempos de ciclo-celular largos e índices de timidina bajos, que los fármacos específicos en fase S; e) existe una relación inversa entre tiempo de doblamiento de los tumores y respuesta a la quimioterapia.

IV

CINETICA CELULAR Y ONCOLOGIA CLINICA

En relación con todos estos hechos y diferencias dinámicas observadas entre los distintos tumores, se fué desarrollando en la segunda mitad de la década de los sesenta y a lo largo de los setenta, un considerable interés dirigido a comprender las características del crecimiento tumoral, con el fin de mejorar los resultados del tratamiento.

Este mejor conocimiento de la dinámica tumoral, derivado de la mejor comprensión de la cinética de proliferación de los tejidos normales y tumorales, iba a tener una influencia decisiva en la racionalización de la Oncología clínica y lograr que, lo que hasta 1970 "era un proceso de decisión orientado por el especialista", se transformase a partir, aproximadamente, de esa fecha "en un proceso de decisión orientado por la enfermedad", dando así nacimiento a una auténtica TERAPIA INTEGRADA, MULTIDISCIPLINAR, producto del mejor conocimiento de la biología tumoral, de la cinética normal y tumoral, y del mejor conocimiento del fallo y las razones del fallo de cada arma tumoral en cada estadio y situación concreta de cada uno de los tumores.

En este sentido, ¿cómo ha contribuido concreta y puntualmente este conocimiento de la cinética celular al mejor éxito en el control del cáncer, mejorando su diagnóstico, orientando su pronóstico y modificando su terapéutica, y en qué forma?

Iremos contestando a estas preguntas a lo largo de nuestra exposición, pero antes, y en esta introducción deberemos dilucidar estas cuestiones:

1. ¿Qué es el cáncer?
2. ¿Cómo se genera y qué escala de tiempo ofrece?
3. ¿Cuál es la célula "diana de esta transformación, y cuáles son los factores que en mayor probabilidad concurren en su causalidad?

4. ¿Puede definirse como "antisocial" la célula cancerosa?
5. ¿Cómo nacen los tumores, qué evolución ofrecen?

IV-1

¿Qué es el Cáncer?

¿Qué es el cáncer? o mejor dicho ¿qué es un crecimiento maligno, y qué características lo definen?. Como establece LAJTHA (16) primera y primariamente es un crecimiento NETO, frente al estado constante y en equilibrio existente en el organismo adulto, donde por supuesto existe proliferación, pero aquí está controlada e igual a la pérdida celular. Del crecimiento maligno se dice frecuentemente que es una proliferación incontrolada; como veremos más adelante, esta afirmación es un error, pues es un crecimiento controlado aunque imperfecto, en el que la proliferación supera a la pérdida celular. Los tumores crecen porque contienen una población de células que están en proliferación y expansión, como resultado de la división celular, excediendo a la tasa de muerte celular. Difieren de los tejidos normales, debido a que la población de las células tumorales no responde efectivamente a los mecanismos homeostáticos de control que, en cambio, mantienen un número apropiado de células en los tejidos renovadores normales.

La segunda característica es la INVASION. Esta se define como "el movimiento de células desde la zona fisiológica normal y habitual de su "habitat" al tejido circundante, donde normalmente tienen lugar".

La tercera característica y, quizás, clínicamente la más importante, es la producción de METASTASIS distantes; es decir, la emigración de células tumorales malignas a tejidos distantes, donde se alojan y terminan produciendo crecimientos locales netos y positivos.

Así pues, podremos concluir este apartado con la precisión y concreción de las características cardinales del crecimiento maligno, expresadas con laconismo y sencillez. Y es esa definición de crecimiento anormal o maligno, lo que habitualmente llamamos CANCER: Crecimiento neto, invasor y metastatizante.

Pero, este crecimiento, ¿es realmente anormal?. Si pensamos en ello con detenimiento observaremos que cada una de estas características o propiedades ("crecimiento neto, invasión del tejido circundante y emigración conducente a la deposición de filiales a distancia) no son sólo unas propiedades normales sino también unas características esenciales de nuestros tejidos normales

durante la fase embrionaria del cursor del tejido base y en sus alrededores, se extiende la división de proliferación celular que verá a ocurrir nuevamente migración y nuevamente por tres propiedades que, auténticamente esenciales

En vista de todo lo que los tumores humanos involucran en sus propiedades embrionarias y a la Biología molecular, se limitan no sólo en los virus oncogénicos (Protooncogenes); y que posiblemente tomen tal como el método de recoger información de los genes oncogénicos. Esto quiere decir que la embriogénesis y que ha de ser donde se requiere una regulación en equilibrio, en cierto momento del desarrollo genético de la célula

¿Cómo se genera?

En los estudios iniciales de la iniciación del cáncer e implicación del genético de la célula, que, o bien fijaba, o se desregula. Hoy, por supuesto sabemos que es un proceso multi-procesal, consistente en la participación para los biólogos teóricos de los genes implicados en el proceso de la división celular, que varía desde 4 a 24, aunque lo que importa es, como afirman los estudios, los pasos y que nosotros hemos observado en la historia de los casos, representados por los casos en los que se trata de una minoría muy pequeña

durante la fase embrionaria inicial de los órganos. En cierto momento, el precursor del tejido base inicial, responsable de la proliferación neta, invade sus alrededores, se extiende y produce un depósito que sufre una segunda explosión de proliferación celular. Esto sucede, por ejemplo, con el pronefros y volverá a ocurrir nuevamente en una fase más tardía: proliferación, invasión, emigración y nuevamente proliferación, produciendo el tejido final. Por tanto, las tres propiedades que, consideramos características del tejido maligno, son auténticamente esenciales de las organogénesis embrionaria normal.

En vista de todo lo anterior, no es quizás sorprendente que muchos de tumores humanos investigados hasta la fecha hayan demostrado tener propiedades embrionarias y antígenos embrionarios, y que, en estudios recientes en Biología molecular, se haya demostrado que los llamados ONCOGENES existen no sólo en los virus oncogénicos sino en la mayoría de las células normales (Protooncogenes); y quizás, con muy buen sentido, que los virus oncogénicos posiblemente tomen tales genes de los tejidos normales; los virus tienen el hábito de recoger información de sus células anfitrionas, y transformarse así en virus oncogénicos. Esto quiere decir, que las propiedades que son esenciales para la embriogénesis y que han de ser mantenidas bajo control durante la vida adulta, donde se requiere una situación mantenida de estado constante y regular en equilibrio, en cierto modo se desreprimen, debido a ciertos cambios en el aparato genético de la célula, naciendo así la célula tumoral ó CANCER.

IV-2

¿Cómo se genera y qué escala de tiempo ofrece?

En los estudios iniciales sobre carcinogénesis, el concepto clásico fijaba la iniciación del cáncer en la producción de cierto tipo de lesión sobre el aparato genético de la célula, que, a su vez, debía seguirse de un episodio promotor; que, o bien fijaba, o simplemente aceleraba, el cambio eventual en el DNA. Hoy, por supuesto sabemos, que la carcinogénesis es un proceso multifactorial y multi-procesal, constituyendo una verdadera delicia y un auténtico estímulo para los biólogos teorizantes y matematizantes el calcular cuantos pasos están implicados en el proceso. El número de pasos que se implican en el proceso, varía desde 4 a 24, aunque el número exacto no importa. Lo que realmente importa es, como afirma LAJTHA (16), que todo el proceso incluye varios pasos y que nosotros hablamos aquí acerca de un hecho que, en la gran mayoría de los casos, representa un cambio gradual. Las escasas excepciones se refieren a casos en los que el virus adecuado (y esto se refiere sólo a una minoría muy pequeña de virus oncogénicos) puede integrarse en el genoma

celular y producir una transformación en un solo paso. La mayoría de las veces, la transformación cancerosa ha de pasar a través de más de un paso antes de que la desrepresión apropiada, o gen expresivo de la relación dosis-efecto, pueda manifestarse así misma. Esta transformación se asocia frecuentemente con lesiones cromosómicas visibles y ajustes cromosómicos; es decir, incluye un cambio mutacional. El cáncer es, por tanto, una enfermedad genética a nivel de célula, y puede ser también una enfermedad genética a nivel de la herencia. A medida que nuestras técnicas de análisis cromosómico mejoran, mayor es el número de neoplasias que se descubren asociadas con alteraciones cromosómicas específicas y con oncogenes determinados.

ACUMULACION DE MUTACIONES EN UNA CELULA

La mayoría de los cánceres se inician a partir de una célula "única" (célula "diana" como veremos más adelante). Esta célula y sus descendientes deben experimentar varias mutaciones acumuladas en distintos genes, antes de convertirse en cáncer (17). Algunos de los últimos estadios o etapas de esta acumulación pueden reflejarse en una conducta normal de la célula, y reconocerse por el patólogo como un mayor grado de cambio premaligno, tal como la displasia. Sin embargo, no se ha alcanzado aún el punto en que puedan relacionarse cambios patológicos concretos con mutaciones en genes específicos.

Las mutaciones en las células de los tejidos se acumulan continuamente a lo largo de la vida, comenzando en el embrión. A medida que crecemos, cada uno de nosotros constituye un creciente y complejo imperio de células mutantes, y su progenie derivada. El hecho de que cualquiera de nosotros convierta dentro de la misma célula un lote completo de mutaciones críticas, y conduzca a la producción de un cáncer, dependerá, sin ninguna duda, del azar, pero dependerá, también, de los factores ambientales, de conducta, y, sobre todo, hereditarios, que determinarán si nuestras células se exponen a mutágenos potenciales, y en qué forma arrastraremos las consecuencias.

En otras palabras, el riesgo de cáncer depende no sólo de la exposición ambiental, sino también de la carga genética. En ciertas personas, el factor hereditario es particularmente importante; en la carrera para acumular mutaciones, estas personas tienen una fuerte carga inicial de salida porque han heredado ya una mutación crítica en cada célula a través de la célula germinal. Ellos, y los miembros de su familia que han heredado la misma mutación, tienen muchas más posibilidades de desarrollar un cáncer, y puede reconocérseles como parte o miembro de una familia con "predisposición al cáncer" (18).

GENES CR

La may
momento pe
la controlan
grupos: onc
o aumento c
positivo par
cuyas mutac
ína correspo
ción o contr
nes o hacen

Breven
ción del cre
tumores.

La hip
ción o man
nueva. Ha s
virus aguda
dencia dire
son agentes
animales er
cies de vert
seres huma
nación y se
ducen a la i
transforma
transforma
nes virales

Tenier
ha señalad
genes conti
obtenido c
tado conten
sido transd
secuencias
genes víri
nomenclat

GENES CRITICOS

La mayoría de los genes oncológicos que han sido identificados hasta el momento pertenecen a una de las dos cadenas de mando que dentro de la célula controlan el crecimiento o la diferenciación. Conceptualmente, caen en dos grupos: oncogenes (19, 20), cuyas mutaciones producen una actividad alterada o aumento de la expresión de la correspondiente proteína, que tiene un efecto positivo para dirigir la célula hacia la malignidad, y genes supresores (21), cuyas mutaciones resultarán en pérdida de la actividad o expresión de la proteína correspondiente; y, por tanto, en pérdida de una función normal de regulación o control. No sorprende que los tipos de mutación que activan los oncogenes o hacen perder actividad a los genes supresores tiendan a ser diferentes.

Brevemente revisaremos el estudio de los genes implicados en la regulación del crecimiento, incluyendo los protooncogenes, y genes supresores de tumores.

La hipótesis de que genes específicos podrían ser responsables de la inducción o mantenimiento de la malignidad no es, bajo ningún concepto, una idea nueva. Ha sido la caracterización molecular de la estructura genómica de retrovirus agudamente transformados lo que proporcionó, en primera instancia, evidencia directa de la existencia de tales secuencias. Se reconoce que estos virus son agentes causales del cáncer, tanto en los animales de laboratorio como de animales en libertad (22, 23, 24). Los tipos de cáncer producidos en varias especies de vertebrados superan el espectro clínico de neoplasias observadas en los seres humanos; es decir, sarcomas, carcinomas, linfomas y leucemias. La clonación y secuencias de los genomas de los virus implicados en este grupo conducen a la identificación de los genes individuales, incluyendo su capacidad de transformación. Se sabe cada miembro del grupo que contiene un único gen transformador; colectivamente, a estas secuencias se les conoce como oncogenes virales (v-onc) (22, 23, 24).

Teniendo en cuenta el relativamente único ciclo vital de estos retrovirus, se ha señalado que las secuencias oncogénicas víricas podían haber nacido de genes contenidos en el paciente portador. La confirmación de estos hechos se ha obtenido con el descubrimiento de que DNA de vertebrados normal y no infectado contenía homólogos de los oncogenes víricos, y que estos homólogos han sido transducidos por episodios y recombinantes sucedidos (ocurridos) entre las secuencias víricas y celulares (22, 23, 24). Los homólogos celulares a los oncogenes víricos son conocidos generalmente como "protooncogenes", y su nomenclatura es similar a la de sus correspondientes virus, es decir: c-src, c-abl

y c-mic. Varios de estos protooncogenes se sabe hoy en día que son muy importantes en el crecimiento, diferenciación y proliferación normal celular. Verdaderamente, por lo menos 5 miembros del grupo, se ha demostrado que son idénticos o muy similares a factores conocidos del crecimiento, receptores de factor del crecimiento o de factores transcripcionales. Es muy probable que esta lista, simplemente se incremente a medida que aprendamos más acerca del fisiologismo de los "protooncogenes".

Más recientemente, un segundo grupo de genes conocido como "genes supresores tumorales" se ha identificado a través de su inactivación ó desaparición en las células tumorales humanas (25). Estos genes parece que juegan también un papel crítico tanto en el control del crecimiento celular como en la proliferación, y quizás también en su diferenciación. El verdadero papel de los genes supresores tumorales en el proceso de crecimiento tumoral es de naturaleza inhibitoria; y su inactivación o desaparición, se cree que, promueve el crecimiento debido a la ausencia resultante de controles críticos de la proliferación tumoral. El prototipo de este grupo es el gen del retinoblastoma (26).

Hay una evidencia clara de que genes de uno de estos dos grupos son muy importantes en el proceso normal citológico relacionado con el crecimiento celular y tisular (27, 28, 29, 30), así como también existe evidencia circunstancial de que las alteraciones de estos genes pueden jugar un papel importante en la inducción o mantenimiento de las neoplasias. Este breve resumen orienta un poco respecto al progreso que se ha hecho en un área de la Biología del Cáncer, en orden a mejorar nuestra comprensión respecto a la regulación del crecimiento de los tumores, para de este modo coadyuvar al establecimiento del diagnóstico y factores pronóstico, así como al correcto tratamiento de los tumores humanos.

¿Y qué "escala de tiempo" ofrece?

Lo que es muy importante destacar es la "escala de tiempo" implicada en este proceso de la carcinogénesis. Incluso en los ratones de experimentación animal, con vidas muy cortas de 2 a 2,5 años, el intervalo de tiempo que transcurre entre la administración conocida de un potente carcinógeno químico y la aparición de un tumor es de muchos meses, lo que representa una gran fracción de la vida animal. En el hombre, en los casos en los que se conoce la fecha de la exposición a los carcinógenos químicos o físicos (radiación), sabemos que en el intervalo de tiempo hasta la aparición del tumor se cuenta por años, e incluso algunas veces por décadas. (16).

CL

(LEB)

EMI

1.-

NEI

- C

- VI

- PI

- RI

- DI

- RI

2.-

HIG

- CH

- CC

- AN

- PF

- RE

- DC

3.-

PIEL

- PR

- CC

FU

- GE

RA

- CE

- PR

- RE

LET

4.- 1

- PR

- PR

¿Cuá

Un asp
nesis, es el d
remos revisa
les. En el or
ción, tenemo
tipos (GOS)

CLASIFICACION TEJIDOS HUMANOS

(LEBOND 1964, GOSS 1967)

EMBRIOLÓGICAMENTE TODOS LOS TEJIDOS SON EXPANSORES

1.- TEJIDO ESTÁTICO

NERVIOSO, MUSCULAR ESTRIADO

- CELULAS DIFERENCIADAS ESTERILES
- VIDA LARGA IGUAL AL INDIVIDUO
- PROLIFERACION Y PERDIDA CELULAR=0
- RESPUESTA A RADIACION: REPARACION LESION SUBLETAL
- DOSIS RT -TUMOR- DOSIS MAXIMA TISULAR TOLERABLE (LIMITANTE)
- REPARACION SUBLETAL -FUNCION TIEMPO- -RT-ULTRAFRACCIONADA

2.- TEJIDO EXPANSOR

HIGADO, RIÑON, GLANDULAR

- CELULAS DIFERENCIADAS, FERTILES (NUM. CRECE CON LA EDAD)
- CONSERVA TOTALIDAD POBLACION
- ANTE NECESIDAD: EXPANDEN Y REPONEN CELULAS
- PROLIFERACION, PERDIDA CELULAR
- RESPUESTA A RADIACION: REPARACION LESION SUBLETAL
- DOSIS RT -TUMOR- DOSIS MAX. TISULAR TOLERABLE (LIMITANTE)

3.- TEJIDO RENOVADOR

PIEL, MEDULA OSEA, INTESTINO, SEMINIFERO

- PROLIFERACION CELULAR CONTINUA SIN CRECIMIENTO TISULAR
- CONSTITUIDO POR 3 COMPARTIMIENTOS: GERMINAL, MADURATIVO, FUNCIONAL
- GERMINAL O CELULA MADRE: SUBPOBLACION CELULAR, PROGENITORAS DE SISTEMA, CAPACES DE DIVISION CON AUTO-MANTENIMIENTO
- CELULA FUNCIONAL FINAL ESTERIL: VIDA CORTA (DIAS)
- PROLIFERACION-PERDIDA CELULAR (EQUILIBRIO)
- RESPUESTA A RADIACION REPOBLACION, REPARACION LESION SUBLETAL

4.- TEJIDO TUMORAL

- PROLIFERACION INDEFINIDA
- PROLIFERACION, PERDIDA CELULAR

L.G.A. 92

IV-3

¿Cuál es la célula "diana" de esta transformación?

Un aspecto muy importante en relación con el problema de la carcinogénesis, es el de la "célula diana" de la transformación maligna. Pero, antes deberemos revisar las características del crecimiento de los tejidos humanos normales. En el organismo humano normal, cuando ya ha alcanzado su diferenciación, tenemos unas 10^{14} células cuyas características tisulares responden a tres tipos (GOSS, 1967): Tejidos estáticos, tejidos expansores y tejidos renovado-

res. En la fase de desarrollo embrionario, todos los tejidos se comportan como expansores. Definimos a continuación las características de estos tejidos:

a) Tejido estático: Su prototipo es el tejido nervioso y el tejido muscular estriado. Sus células son tan diferenciadas que no tienen ya capacidad proliferativa, es decir, capacidad de división; todos ellos son células diferenciadas, y por tanto no hay ningún "reservatorio especial" de las células con capacidad de división para cubrir las pérdidas que se produzcan. Tienen una vida larga, la misma que tiene el individuo y perecen con él. Los tumores de estos tejidos "estáticos" son extremadamente raros, a menos que sean de origen embrionario, es decir, que sus génesis hay que buscarla en el tiempo en que dichos tejidos proliferaban y estaban siendo formados.

b) Tejido expansor: es aquél cuyas células aunque diferenciadas, no han perdido su capacidad duplicativa y se dividen para mantener el volumen de su población a lo largo del tiempo de vida del organismo, y a pesar de la muerte celular fisiológica. Como prototipos, el hígado, el riñón, y, en general, las glándulas endocrinas. Estos tejidos son capaces, ante necesidad y por agresión de expandir y reparar pérdidas. Puesto que la máxima diferenciación de sus células no eclipsa la potencialidad de división, no precisa de la existencia de zonas o áreas "germinales".

c) Tejido renovador: Tejidos renovadores son aquéllos cuyas células tienen solamente una existencia transitoria en el organismo, pero retienen una subpoblación celular, llamada de células-madre o "germinales", que son las progenitoras del sistema, capaces de dividirse con automantenimiento y provisión de células maduras, pudiendo sufrir un elevado número de divisiones celulares, 5, 10, e incluso, algunos más de 20; pero, siempre tendrán una transición efímera en el organismo (por eso se les llama "poblaciones divisorias transeuntes"), evolucionando, finalmente, a una célula diferenciada, como la neurona y la muscular. Pero a diferencia de ellas, que son todas células diferenciadas de larguísima vida, que mueren con el individuo, las células diferenciadas finales que producen los tejidos renovadores son de corta vida. Como ejemplos las células hemáticas, el epitelio gastrointestinal, el tejido germinal y la epidermis.

En el tejido "renovador", la subpoblación de células-madre ("Stem-cell") se automantiene, dividiéndose como y cuando es necesario. Las células de esta subpoblación (compartimiento germinal) nutren el sistema de tránsito (compartimiento proliferativo); y en este compartimiento sufren las primeras divisiones iniciales, produciendo (por ejemplo en el sistema hematopoyético) del orden de unas 64 células tras lo cual puede sobrevenir una segunda fase en la diferencia-

ción capaz de
germinal ("S
unas 2.000 c
hematopoyét
hasta puede
dermis cután
cuenta por añ
sito" de cual
Debemos por
sable conclus
la célula ger
células del or

Repasando
concurrer en
comprobamos
muy probable
de la coincide
mente.

El cáncer
ción de algún
so carcinogen
maligno. Las p
iniciarse por la
ca la adquisici
activación con
adquiere vent
miento celular,
se de los genes
miento de todo
junto con la re
ciación y desar
que tiene ante s

Por otra pa
distintos factor
clave definitiva
cer.

ción capaz de producir un segundo nivel de multiplicación. Una sola célula germinal ("Stem-cell"), nutriendo esta cadena multiplicativa, puede producir unas 2.000 células. Pero, la duración de este tránsito, incluso en el sistema hematopoyético humano, es como mucho, un cierto número de semanas, y hasta puede ser más corto en otros sistemas, como la mucosa intestinal y epidermis cutánea. En el hombre, el "intervalo" en el proceso carcinogénico se cuenta por años; en otras palabras, supera por exceso cualquier "tiempo de tránsito" de cualquiera de las células de los tejidos renovadores del organismo. Debemos por lo tanto, convenir y consecuentemente desembocar en la inexcusable conclusión de que la célula "diana" en el proceso de la carcinogénesis es la célula germinal; es decir, la célula-madre que mantiene fijo el número de células del organismo. (16)

Repasando a grandes rasgos todos los factores que con mayor probabilidad concurren en la etiología del cáncer (agentes químicos, físicos y biológicos) comprobamos que seguimos careciendo de una explicación integradora. Es muy probable que el desarrollo de un cáncer no dependa de un solo factor, sino de la coincidencia de varios de ellos, que se condicionan e influyen mutuamente.

El cáncer es, por consiguiente, un proceso multifásico. Aunque la activación de algún oncogen sea el primer acontecimiento que desencadena el proceso carcinogénico, no basta ella sola para provocar la aparición de un tumor maligno. Las pruebas hasta ahora existentes sugieren que los tumores pueden iniciarse por la activación de un oncogen, si bien la progresión del tumor implica la adquisición de varios oncogenes. Existen, probablemente, algunos cuya activación contribuye a la invasión y a la metástasis. La célula cancerosa, que adquiere ventaja proliferativa desarrollando oncogenes estimulantes del crecimiento celular, puede incrementar su capacidad de multiplicación deshaciéndose de los genes que hasta ese momento limitaban su crecimiento. El esclarecimiento de todos los mecanismos que controlan la proliferación celular normal, junto con la regulación de dichos mecanismos durante los procesos de diferenciación y desarrollo de organismos superiores, es uno de los mayores desafíos que tiene ante sí la investigación básica sobre el cáncer.

Por otra parte, debemos reconocer aquí que el conocimiento creciente de distintos factores etiológicos en el hombre, aunque no hayan proporcionado la clave definitiva, han permitido progresar en el terreno de la prevención del cáncer.

IV-4

¿Puede definirse como "antisocial" la célula cancerosa?

El aspecto más amenazador del cáncer es el de la producción de metástasis, es decir la extensión de células tumorales desde su localización original de inyección a localizaciones adyacentes e incluso distantes. La metastatización comienza con la transformación de una célula normal en una célula cancerosa aunque todavía no disponemos de información específica y precisa de cómo tiene lugar dicha transformación, es bien cierto que la interacción de las células normales con carcinógenos químicos biológicos (virus oncogénicos) y físicos (radiaciones ionizantes e incluso no-ionizantes como los rayos ultravioletas del sol), pueden, bajo ciertas circunstancias, originar un estado canceroso. Existe un denominador común a todas las teorías de producción del cáncer, y es que éste comienza cuando "una sola célula" sufre una mutación genética.

Las células cancerosas o transformadas tienen propiedades celulares superficiales únicas, que las distinguen de sus células congéneres normales; y estas propiedades contribuyen al "escape" de las células tumorales de muchos controles celulares normales, y de las limitaciones "sociales" que regulan el crecimiento celular. Su posición e interacción permiten definir a la célula cancerosa como una célula antisocial. Las células tumorales tienen, por tanto, capacidad de alcanzar diferentes grados de autonomía respecto al huésped, lo que se refleja en su proliferación controlada y en el crecimiento progresivo del tumor primario. Por otra parte, las interacciones celulares aberrantes pueden conducir al escape de los mecanismos de control que mantienen una adecuada posición celulares.

Los pasados diez años (década de los 80) han mostrado una auténtica explosión en biotecnología, que ha tenido un impacto dramático y directo sobre nuestro conocimiento de la enfermedad humana y de los distintos procesos clínicos. Una gran beneficiaria de esta nueva biotecnología ha sido el campo de la Biología del Cáncer. Los investigadores del cáncer, que habían visto el nacimiento de la citometría de flujo a finales de los años 60 (VAN DILLA y cols. 1969), que se impulsa de forma eficaz y práctica en la década de los 80 (BARLOGIE y cols., 1983), facilitando, frente a la autorradiografía, los estudios de cinética celular por su velocidad y automatización, reciben en esta última década un considerable incremento en el armamentarium de técnicas que les ha permitido, por primera vez evaluar críticamente genes específicos y productos genéticos, transducción de señales y pasos reguladores intracelulares, intercelulares así como también inter-acciones de las matrices celulares que per-

miten y f
molecula
malignas
ticos y cl

Carac

¿Cón

El ti
"renovad

Sus
diferenci
el tejido
tos.

Per
estos ren
de multij
blemente
gresivam
miento d
damente
exponen
inicial, c
dose por
como un
medida c
men tam
tante, pe
bién exp
asintótic
"tiempo

Est
ce, no es
població
mecanis
tumoral

miten y facilitan la emigración celular y las metástasis, así como los aspectos moleculares y celulares de la respuesta inmune de los pacientes ante las células malignas, además de haber facilitado enormemente casi todos los aspectos prácticos y clínicos de la cinética celular y del ciclo celular.

IV-5

Características del crecimiento de los tejidos tumorales

¿Cómo crecen los tumores, qué evolución ofrecen?

El tejido tumoral, asiente, donde asiente, se comporta como un tejido "renovador-expansor" en términos de cinética celular.

Sus células "germinales" ó células-madres, de ahora en adelante y para diferenciarlas de las normales las llamaremos células "clonogénicas". Así pues el tejido tumoral es un tejido similar a los tejidos renovadores normales expuestos.

Pero ¿qué diferencia el crecimiento del tejido tumoral, del crecimiento de estos renovadores normales?. En un crecimiento tumoral, las células no cesan de multiplicarse aún cuando alcanzan una masa crítica, que conduce inexorablemente a la muerte del huésped, si bien el crecimiento se va lentificando progresivamente al alcanzar mayor tamaño (SCHABEL F. M., 1967). Si el crecimiento del cáncer fuese todo el tiempo exponencial, las células produciría rápidamente una masa crítica y, la muerte del paciente. Sin embargo, el crecimiento exponencial es poco frecuente en la mayoría de los tumores, excepto en la fase inicial, cuando están constituidos por pocas células ("fase rápida"), lentificándose posteriormente. Sus características de crecimiento se describen mejor como una función "gompertziana", de manera similar al crecimiento del feto; a medida que la masa tumoral aumenta, el tiempo que emplea para doblar el volumen también aumenta; es decir, que el crecimiento es exponencial en cada instante, pero con una constante de crecimiento que decrece al mismo tiempo, también exponencialmente, con lo que la representación gráfica sería una curva asintótica expresiva de la estabilización del crecimiento y del alargamiento del "tiempo de doblamiento" (tiempo real empleado para doblar su volumen).

Este aumento del "tiempo de doblamiento" a medida que el tumor envejece, no está bien explicado todavía, pero parece estar relacionado con la superpoblación y la disminución relativa de nutrición vía vascular (19). Los tres mecanismos propuestos para explicar el aumento del "tiempo de doblamiento" tumoral son:

a) Un aumento del "tiempo de ciclo celular" (tiempo entre una mitosis y la siguiente). Sin embargo, éste se mantiene constante y dentro de ciertos límites, y solo ligeramente más corto que los tejidos normales (TUBIANA, 1971) (20), lo que indica también que el crecimiento tumoral no depende de una mayor velocidad de proliferación de las células tumorales frente a las normales.

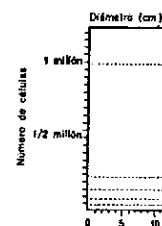
b) Una disminución progresiva de la fracción de células en división ("fracción de crecimiento"), y entrada de las mismas en reposo proliferativo ("fracción quiescente") (STEEL y cols, 1966 y 1977) (21, 22).

c) Un aumento progresivo de la pérdida celular a medida que el tumor envejece (factor de "pérdida celular") (STEEL, 1967 y 1977) (23, 22). En relación con este aspecto, DENEKAMP (1970 y 1986) (24, 25) ha demostrado una clara diferencia entre sarcomas y carcinomas, al comprobar una mayor pérdida celular en los últimos, lo que explica que el "tiempo de doblamiento" de los carcinomas, sea mayor que el de los sarcomas. La pérdida celular ocurre en los tumores por exfoliación (metástasis) ó muerte celular ("apoptosis") (KERR y cols, 1972) (26).

De estos estudios se deduce que la variación del crecimiento de un tumor se debe principalmente a las variaciones de la "fracción de crecimiento" y/o del factor de "pérdida celular" y no a la variación del "tiempo de ciclo-celular". Este último permanece prácticamente constante, salvo en circunstancias especiales. Cuando el tumor debe reponer pérdidas celulares, como las producidas por terapéuticas cito-reductoras (cirugía por cito-extracción y quimioterapia-radioterapia por cito-toxicidad) la cinética de las células tumorales residuales se modifica y el crecimiento se acelera para compensar las pérdidas ("re población"), mediante acortamiento del "tiempo del ciclo-celular", y especialmente por un incremento de la "fracción de crecimiento" por salida de "efectivos" de la "fracción quiescente" ó de reposo (SKIPPER, 1970; SHACKNEY y cols. 1978) (27, 28).

Iniciado el cáncer, con la transformación maligna de una célula diana o de un grupo celular y desarrollado en un medio favorable, ofrecerá una evolución polifásica e incluso desconcertante. La fase inicial "subclínica", varía grandemente de unos tumores a otros, en virtud de las posibilidades nutritivas del medio, de las reacciones inmunitarias y de su localización, factores todos ellos capaces de retardarlo o acelerarlo. Extrapolando las curvas de crecimiento de las fases perceptibles de los tumores, a través de estudios retrospectivos, se deduce que en el momento inicial, el crecimiento celular neoplásico se inicia habitualmente en una sólo célula. COLLINS y cols. (29) interpretan el creci-

miento tumora
por lo que, pa
tumoral de 1 m
ponden a un vc
de un crecimie



a su libre evolu
que se realicen
fase "subclínica

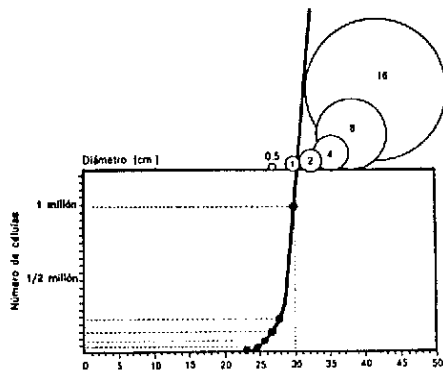
El desarroll
HOWARD y PE
ha permitido u
largo de esta ev
de sus células c

GRUPC TEJI

¿Cómo que

Todos los te
de células en re
reserva de pobl
perfecta regulac
y el tejido mant
organismo; en e

miento tumoral asumiendo un diámetro-medio de la célula cancerosa de $10\ \mu\text{m}$, por lo que, para que a lo largo de divisiones sucesivas se llegue a un nódulo tumoral de 1 mm. de diámetro, deberán producirse 20 doblamientos, que corresponden a un volumen de 10^6 células (fase que llamamos "subclínica"), pasando de un crecimiento indetectable a una lesión mínima asintomática. Para llegar a un nódulo de 1 cm. de diámetro, correspondiente a 10^9 células



(fase de diagnóstico clínico temprano y que representa el límite para detección clínica) harán falta 30 doblamientos, y desde aquí los 10 doblamientos siguientes (40 en total) producirán aproximadamente 1 kgr. de masa tumoral, correspondiente a un volumen de 10^{12} células (fase "florida"), que puede ser o no ser compatible con la vida del paciente. Es decir, la duración máxima de un cáncer "abandonado

a su libre evolución", corresponde aproximadamente al tiempo necesario para que se realicen 40 doblamientos tumorales, de los cuales 30 corresponden a la fase "subclínica" e indetectable.

El desarrollo de la técnica de la timidina tritiada en la década de los 50 por HOWARD y PELC (1, 2), y la aplicación más reciente de la citometría de flujo, ha permitido un análisis detallado del crecimiento y desarrollo tumoral a lo largo de esta evolución polifásica en términos de la cinética de la proliferación de sus células constituyentes.

V

GRUPOS DE POBLACION CELULAR DE LOS TEJIDOS TUMORALES RENOVADORES

¿Cómo queda constituido el tumor "florado"?

Todos los tejidos normales poseen, en un determinado momento, una serie de células en reposo proliferativo ("fracción quiescente"), que constituyen la reserva de población para compensar las pérdidas celulares. Como existe una perfecta regulación homeostática, la proliferación celular iguala a las pérdidas, y el tejido mantiene su tamaño y función, de acuerdo con las necesidades del organismo; en este caso el factor de "pérdida celular" de acuerdo con la defini-

ción y fórmula de STEEL, 1.967) es igual al 100%.

Los tumores, a pesar de su aparente falta de regulación homeostática, no son una excepción en cuanto a la población celular se refiere. Un tejido normal renovador (como la sangre, el epitelio intestinal, la piel ó los gametos) y un tejido tumoral vemos que está constituido por tanto por tres compartimientos ó "fracciones" celulares diferentes:

a) "Compartimiento proliferativo". Es el que da realmente el nombre al tejido renovador; todas las células que componen este departamento están en proliferación ("fracción de crecimiento").

b) "Comportamiento de reserva". Constituido por células que están en descanso, y que llamamos ("fracción quiescente") G_0 porque las células que están en él no muestran actividad mitótica activa, o están en G_0 muy largos.

c) "Compartimiento estéril". Lo componen células ya diferenciadas "caducas" ó seniles y por tanto destinadas a morir pero sin participar en división. Lógicamente al c) lo nutren el a) y el b), es decir, el "proliferativo" y el de "reserva" y a su vez en el a) y el b) se establece un intercambio para mantener el equilibrio.

VI

MANIOBRAS TERAPEUTICAS

Obviamente, como se desprende de los estudios iniciales de BRUCE y cols. en 1976 (12), y de su clasificación, la sensibilidad de las células normales y neoplásicas a los diferentes agentes citotóxicos (químico y radioterápicos) varía de acuerdo con la posición de la célula en el ciclo generativo celular. Estos hechos nos indican la importancia del conocimiento de la cinética proliferativa de las células tumorales y normales para una terapia citotóxica (no-quirúrgica) efectiva. Pero también el modo de proliferación es un factor esencial, ya que el efecto citocida de un agente citotóxico (físico o químico) sobre una población celular tumoral, proliferando asincrónicamente, será sólomente efectivo sobre aquellas células que estén en una fase del ciclo celular, específica para la acción del agente. Para lograr una terapia citotóxica rentable parece lo más lógico acumular las células del compartimiento proliferativo tumoral en aquellas fases del ciclo celular que sean más sensibles a nuestros agentes físicos o químicos: con esto quiero decir que puede ser interesante y rentable cambiar la proliferación asincrona del compartimiento proliferativo de un crecimiento tumoral en una proliferación sincronizada (dicho en argot: "poner el batallón tumoral al paso").

Nac
(KIM Y
cas con l
tica, llev
dosis es
ciclo mit
segundo
a contin
las que s
mente us

Sabi
lidad var
quimio
rativas e
de las cél
células c
nales de
comparti
cierto no
se admin
multifrac

Un r
régimen
ostática,
miento q
cial rápid
naza par
elemento
brijo, regi
miento pi
pérdida
reduce ef
cente o d
mentos n

Pero
hecho un
tuar una
brando e

Nace así el principio de la sincronización de la población celular tumoral (KIM Y STAMBUK, 1966) (32). El intento de sincronizar las células neoplásicas con la administración de un agente citotóxico que las bloquee en fase mitótica, lleva por una parte a la muerte de un porcentaje variable de células si la dosis es elevada, lo cual no es aconsejable, y por otra a que las que continúan en ciclo mitótico lo hagan en fase semejante. Esto permite que la aplicación de un segundo agente citotóxico, (químico o físico como la radiación) que se aplique a continuación del sincronizador, pueda actuar sobre un mayor número de células que si el mismo se aplicase sin una previa sincronización celular. Habitualmente usamos como sincronizador un mitostático tipo vincristina o vinblastina.

Sabemos que la quimiosensibilidad de la célula al igual que la radiosensibilidad varía a través del ciclo-celular y los efectos de un tratamiento de radio o quimioterapia dependerán por lo tanto de la distribución de las células proliferativas en las distintas fases del ciclo celular, y de la proporción y características de las células en reposo, que son especialmente resistentes, y de la cuantía de las células clonogénicas (células matrices del tumor al igual que las células germinales de los tejidos renovadores normales) que están distribuidas tanto en el compartimiento proliferativo como en el quiescente o en reposo (G_0). Esto es cierto no sólo para la primera dosis o fracción terapéutica sino también cuando se administran las siguientes, en el caso de que el tratamiento sea en régimen multifraccionado o intermitente.

Un tumor, en condiciones que podríamos llamar normales o basales (en régimen "florido"), está en equilibrio y sometido a su propia regulación homeostática, trasladando efectivos del compartimiento proliferativo al compartimiento quiescente o en G_0 , cuando tras la fase de crecimiento exponencial inicial rápido tipo "grompetziano", alcanza un tamaño que todavía no es una amenaza para su vida, con una proporción equilibrada entre aporte nutritivo y elementos receptores de esa nutrición. Así pues el sistema tumoral en equilibrio, regula sus grupos de población introduciendo elementos en el compartimiento proliferativo ante la necesidad de crecimiento inicial con reducción de la pérdida celular, y que, alcanzada la "meseta" o "plateau" de su crecimiento reduce efectivos proliferativos, por entrada de estos en el compartimiento quiescente o de reposo (G_0); manteniendo en proliferación sólo aquellos elementos necesarios para cubrir las pérdidas celulares.

Pero la radiación y los quimioterápicos pueden producir y producen de hecho una alteración de la cinética de la proliferación celular tumoral, al efectuar una importante sustracción del compartimiento proliferativo, desequilibrando el sistema tumoral por aumento de la pérdida celular y obligando al

tumor a trasladar rápidamente efectivos del compartimiento quiescente al proliferativo para cubrir las pérdidas, disminuyendo la pérdida celular espontánea, acelerando el ritmo de crecimiento de las células tumorales supervivientes del compartimiento proliferativo y las recién entradas de G₀; y acortando los tiempos de ciclo celular y los tiempos de doblamiento.

Este fenómeno de "despoblación," inducido por un agente citotóxico (físico o químico) seguido de "repoblación" inmediata compensadora, ha sido demostrado por SKIPPER en 1.971 en un modelo experimental, y puede ser aprovechado con ventaja tanto para nuestra quimioterapia como para la radioterapia (y para la correcta sociación de ambas), ya que nos permite el "reclutamiento" de células en reposo (G₀) al provocar intencionadamente una "despoblación" previa del compartimiento proliferativo, lo que nos permite actuar sobre un grupo de población, el G₀, inicialmente resistente a quimioterapia y también en cierto grado a radioterapia. Esta "repoblación" controlada que llamamos "reclutamiento", provocada por una "despoblación" inducida, tiene aplicación inmediata en conjugación con el principio de la "semisincronización", conduciéndonos a una terapia más racional.

Un último concepto que ha reforzado la racionalidad de nuestra moderna Oncología Clínica no-quirúrgica es el del "rescate terapéutico", que tiene aplicación con algunos agentes quimioterápicos, especialmente antimetabolitos, y cuyo fundamento, tal como corrientemente se practica, es el siguiente: un agente que lesiona mortalmente a las células en rápida proliferación (tales como las del compartimiento proliferativo tumoral tras la maniobra de "reclutamiento"), puede tener efectos menos drásticos sobre compartimientos celulares en proliferación más lenta (médula ósea), siempre que la duración del período de exposición del agente, sea lo suficientemente largo desde el punto de vista del tumor, y suficientemente corto desde el punto de vista de los tejidos sanos, para producir un efecto diferencial (DJERASI y cols. 1.968; CAPIZZI y cols., 1.970) (39 y 40). Por ello, tras la administración continuada, durante 24 horas de altas dosis del agente (por ejemplo metotrexato) deberá "rescatarse" con el metabolito normal (ácido folínico "factor citrovorum"), aplicado a tejidos renovadores normales, como la médula ósea y el epitelio gastro-intestinal, por vía sistemática; y que suelen ser los otros tejidos "diana" del metotrexato.

Todos estos conceptos basados en la cinética celular, como la acción nula de la quimioterapia sobre las células G₀, pueden explicarnos nuestros fracasos en la época empírica de la quimioterapia, e incluso de la radioterapia en tumores con gran capacidad de repoblación. La cinética celular puede indicarnos también cómo combinar mejor los dos agentes citotóxicos principales, inducto-

res ambos:
combinac
de los age
te en la fa

Pero.
adecuada
sa: el mec
consecue
estos age
rapia (ho
extractor,
su modo
como age
(como ra
empleo hí
La Bioter
gobierna
la total o
que, exce

Sabie
bioterapia
citotóxic
logarítmic
poco en C
loco-regi
pia se del
exponenc
ferativas
empleo fu
ca tambié

TERA

Tant
inductores
bar con la

res ambos de muertes logarítmica, como la quimioterapia y radioterapia; y su combinación (radio-quimioterapia), tomando ventaja del hecho de que, muchos de los agentes químicos actúan sobre una fase particular del ciclo, generalmente en la fase S, que es, a su vez, la más radiorresistente (TUBIANA 1971) (64).

Pero, la cinética celular no sólo nos orienta en la mejor concepción y en la adecuada combinación de la radio y quimioterapia sino que también nos precisa: el mecanismo de acción, el blanco o diana objetivo en el ciclo de la célula y, consecuentemente, el modo de empleo óptimo y la posible combinación de estos agentes citotóxicos con la veterana cirugía, la termoterapia y la inmunoterapia (hoy Bioterapia). En efecto, la Cirugía se define por un mecanismo citoe extractor, se gobierna por la ley del "todo o nada"; su blanco es la célula total, y su modo de empleo fundamental es loco-regional. La Termoterapia se define como agente citotóxico-citocida, inductor, también, de muerte logarítmica (como radio y quimioterapia), su blanco son las células G_0 y S, su modo de empleo habitual es loco-regional, aunque, con gran riesgo, podría ser sistémico. La Bioterapia (y la antigua Inmunoterapia) se define como agente citocida, se gobierna por la "ley de masas" (muerte simple); su blanco es, también, la célula total o sus componentes; y su modo de empleo habitual, sistemático. (Aunque, excepcionalmente puede ser regional y tópico).

Sabiendo la línea establecida anteriormente para la cirugía, termoterapia y bioterapia, recordamos aquí que: la Radioterapia se define por un mecanismo citotóxico-citocida, se gobierna por una ley exponencial (inductora de muerte logarítmica), su blanco son las células en G_2 y M, menos sensibles en G_1 , muy poco en G_0 , y resistentes en S; su modo de empleo fundamental y habitual es loco-regional y, excepcionalmente, sistémico (total y sub-total). La quimioterapia se define por un mecanismo citotóxico citocida, se gobierna por una ley exponencial (inductora de muerte logarítmica), su blanco son las células proliferativas en las distintas fases del ciclo celular, excepto en G_0 ; y su modo de empleo fundamental y habitual es sistémico, aunque excepcionalmente se aplica también regional (arterial) y tópicamente.

VII TERAPEUTICAS ASOCIATIVAS: JUSTIFICACION REGIONAL

Tanto la quimioterapia como la radioterapia son ambas agentes citotóxicos inductores de muerte logarítmica, y por tanto, incapaces prácticamente de acabar con la "última célula" (WILCOX, 1.966; BERENBAUM, 1.968), pues se

requeriría una dosis infinita si la cantidad inicial presente es suficientemente elevada. Y desgraciadamente es así, pues, en oncología, los tumores representan 10^{12} células tumorales (FREI, 1.964).

Por otra parte, la cirugía ofrece imposibilidades físicas de extraer hasta la última célula, pues basta que deje un sólo gramo de tejido tumoral para que la cifra de células tumorales sea del orden 10^9 , con lo cual, supuesto que hubiera un kilo de tumor inicialmente, la citorreducción será de 3 exponentes (o logse). Sin embargo, si conjugamos adecuadamente el esfuerzo de todas ellas en esquemas bi ó tridimensionales, podrán lograrse citorreducciones tumorales sucesivas, que pueden achicar esta cifra total de células hasta una teórica 10^3 , que parece representar (MATHE, 1970) la cantidad cancerosa adecuada a las posibilidades de una inmunoterapia activa específica.

En el caso del tumor loco-regional "pasado", objeto principal de la infusión arterial, ésta puede por citorreducción, aunque sea transitoria, preparar el terreno a las otras dos armas, radioterapia y cirugía, mediante esquemas asociativos secuenciales ó simultáneos, que consoliden la respuesta y disminuyan la cantidad tumoral a un hipotético 10^5 batible por inmunoterapia, o menor aún 10^3 , cifra que pueda entrar dentro de las posibilidades de la propia inmunidad, si nos hubiéramos preocupado en conservarla y hasta potencializarla.

Todos estos criterios deben presidir la quimioterapia actual, sin perjuicio de ir modificándolos o incorporando otros nuevos, a medida que la investigación básica y clínica nos los proporcionan. No hemos permanecido ajenos a este evolución y a lo largo de la pasada década, nuestro criterio se ha ido modificando; y así, lo que se inició tímidamente como un proceder clínico meramente paliativo, se transformó en un estudio piloto mayor efecto antitumoral y el máximo respeto de los tejidos sanos, proporcionar a nuestros enfermos siempre la mejor paliación y no renunciar nunca a la curación. "Antes morir que perder la vida".

Nº 1: HOWA
"Nuclear incor
ted by autora
J. Exp. Cell I

Nº 2: HOWA
"Synthesis of
nuclear incor
autoradiograp
Ciba Foundat
Biochemistry.
1951.

Nº 3: LAJTH
F.
"Incorporatio
DNA by hu
vitro)".
Brit. J. Cance

Nº 4: HOWA
"Synthesis of
cells and its ri
ge"
Heredity 1952

Nº 5: PUCK J
"Action of x-r
J. Exptl. Med.

Nº 6: GOLDI
"The employn
in the chemot
Cancer Res 15

Nº 7: LI H. C
GOLDBEY R
"Continued sti
of metastatic
1960 Abstract

Nº 8: DE VIT
"Combination
ment of advan
AM. Assoc. C

BIBLIOGRAFIA

- Nº 1: HOWARD A. Y PELC S. R.
"Nuclear incorporation of ^{32}P as demonstrated by autoradiographs"
J. Exp. Cell Res. 1951; 2:178-187
- Nº 2: HOWARD A. Y PELC D. S. R.
"Synthesis of deoxyribose nucleic acid and nuclear incorporation of ^{35}S as shown by autoradiographs"
Ciba Foundation Conference on Isotopes in Biochemistry. J. & A. Churchill Ltd. London. 1951.
- Nº 3: LAJTHA L. G. OLIVER R. Y ELLIS F.
"Incorporation of ^{32}P and adenine ^{14}C into DNA by human bone marrow cells (in vitro)".
Brit. J. Cancer 1954; 8:367
- Nº 4: HOWARD A. Y PELC S. R.
"Synthesis of DNA in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage"
Heredity 1953; 6 (suppl): 261
- Nº 5: PUCK T. T. Y MARKUS P. I.
"Action of x-rays on mammalian cells"
J. Exptl. Med. 1956; 103:653-666
- Nº 6: GOLDIN A. Y MANTEL N.
"The employment of combinations of drugs in the chemotherapy of neoplasia: a review"
Cancer Res 1957; 17:635
- Nº 7: LI H. CH. WHITMORES W. F. Jr., GOLDBEY R. Y GRABSTALD A.
"Continued study of combined drug therapy of metastatic testicular cancers" JAMA, 1960 Abstract 154, 174.
- Nº 8: DE VITA V. J. Y SEPICK A.
"Combination Chemotherapy in the treatment of advanced hodgkin's disease" Proc. AM. Assoc. Cancer Res. 1967; 8:13
- Nº 9: GREENSPAN E. M., FIEBER M., LESNIK G. y cols.
"Response of advanced breast carcinoma to the combination of the antimetabolite methotrexate and the alkylating agent thiothepa"
J. MT. Sinai Hosp, 1963; 30:246-267
- Nº 10: COOPER R. G.
"Combination chemotherapy in hormone resistant breast cancer"
proc. AM. Assoc. Cancer Res, 1969; 10:15
- Nº 11: SKIPPER H. E., SCHABEL F. M. Y WILCOX W. S.
"Experimental evaluation of potential anticancer agents-XIII on the criteria and kinetics associated with the curability of experimental leukemia" Cancer Chemother Res. 1964; 35:1
- Nº 12: BRUCE W. R. MEEKER B. E. Y VALERIOTE F. A.
"Comparison of the sensitivity of normal haematopoietic and transplanted lymphoma colony-forming cells to chemotherapeutic agents administered (in vivo)"
J. Nat. Cancer, Inst. 1966; 37:233
- Nº 13: VAN PUTTEN L. H. Y LELIEVELD P.
"Factors determining cell killing by chemotherapeutic agents (in vivo) I. cyclophosphamide"
Europ. J. Cancer, 1970; 6:313
- Nº 14: VAN PUTTEN L. M. Y LELIEVELD P.
"Factors determining cell killing by chemotherapeutic agents (in vivo) II. melphalan, Chlorambucil and nitrogen mustard"
Europ. J. Cancer, 1971; 7:11

- N° 15: SKIPPER H. E. Y PERRY S.
"Kinetic of normal and lukemic population
and relevance to Chemotherapy"
Cancer Res. 1970; 30:1883
- N° 16: LAJTHA L. G.
"Problems of malignant growth"
Proceedings of II European Conference on
clinical Oncology. 1983; 1-7
- N° 17: NOWELL P. C.
"Clonal evolution of tumour cell sub-popu-
lations"
Science 1976, 194:23-26
- N° 18: CAVENCE W. K., PONDER B.
SOLOMON E. Eds.
"Genetic predisposition to cancer"
in: Genetic and cancer, I and II
Cancer Surveys. Vol. 9. Oxford University
Press. 1991
- N° 19: BISHOP J. M.
"molecular themes in Oncogenesis"
Cell 1991, 64:235-248
- N° 20: AARONSON S. A.
"Growth factors and Cancer"
Science 1991, 254:1146-1153
- N° 21: WEINBERG R. A.
"Tumor suppressor genes"
Science 1991, 254:1138-1146
- N° 22: BISHOP J. M.
"Retroviruses and Cancer genes"
Adv. Cancer Res. 1982, 37:1-32
- N° 23: BISHOP J. M.
"Celular oncogenes and retroviruses"
Annu. Rev. Biochem 1983, 52:301-354
- N° 24: VARMUS H. E.
"The molecular genetics of cellular oncoge-
nes"
Ann. Rev. Genet. 1984, 18:553-598
- N° 25: KNUDSON A. G.
"Mutation and cancer: statistical study of
retinoblastoma"
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1971, 68:820
- N° 26: PONDER B. A. J.
"Gene losses in human tumours"
Nature 1988, 335:400-403
- N° 27: BISHOP J. M.
"Molecular themes in Oncogenesis"
Cell 1991, 64:235-248
- N° 28: BISHOP J. M.
"The molecular genetics of Cancer"
Science 1987, 235:305-311
- N° 29: SLAMON D. J.
"Cancer biology editorial overview"
Current Opinion in oncology, 1992, 4:124-
126
- N° 30: PONDER B. A. J.
"Molecular genetics of cancer"
B. M. J. 1992, 304:1234-1236
- N° 31: GOSS R. J.
"The strategy of growth in control of cellu-
lar growth in adult organisms"
Teir H. y Rytomaa T. eds.
New-York, Acedemic Press, 1967; 3-27
- N° 32: KIM J.H. AND STAMBUCK BK.
"Synchronization of Hela cells by vinflusti-
ne sulfate"
Exp. Cell. Res. 44, 631-1966
- N° 33: KLEIN, H. O. y cols.
"Investigation on cell kinetics and the pos-
sibility of synchronization of lymphoreticu-
lar tumor cell. Its importance for cytostatic
treatment"
III. Congr. of Lymphology, Bruxelles. Abs-
tract 10-1970
- N° 34: KLEIN, H. O. y cols.
"Synchronization of tumor cell proliferation
and the timing of cytostatic drugs"
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 17, 835-
1972

N° 5
"Ce
pon
Brit

N° 1
HAL
"MI
tion
leve
Eur

N° 2
SCH
"Th
Eur

N° 3
"Cel
pont
Brit.

N° 3
ANI
"Ma
and
inter
fact
Asst

N° 4
"Me
canc
by th
Canc

N° 4
HAF
"ME
with
level
Canc

- N° 35: LAMERTON C. F.
"Cell proliferation and the differential response of normal and malignant tissues"
Brit. J. Radiol. 45, 161-1972
- N° 36: GOLDIE J. A. PRICE J. A. AND HARRAP K. R.
"METHOTREXATE TOXICITY: Correlation with duration of administration, plasma levels close and excretion pattern"
Europ. J. Cancer, 88, 409-1972
- N° 37: MATHE G. SCHNEIDER M. ET. SCHWARZENBERG
"The time factor in cancer chemotherapy"
Europ. J. cancer, 6,23-1970
- N° 38: LAMERTON C. F.
"Cell proliferation and the differential response of normal and malignant tissues"
Brit. J. Radiol, 45, 161-1972
- N° 39: DJGRASSI, I. ROYER, G. TREAT AND CARIMIT
"Management of childhood lymphosarcoma and reticulom cell sarcoma with high dose intermittent methotrexate and citrovorum factor. Proc. Am."
Assoc. Cancer Res 9,18-1968
- N° 40: CAPIZZI, R. L.
"Methotrexate Therapy of head and neck cancer: improvement in therapeutic index by the use of leucovorin (rescue)"
Cancer Res. 30, 1982, 1970
- N° 41: GOLDIE J. A. PRICE J. A. AND HARRAP K. R.
"METHOTREXATE TOXICITY: Correlation with duration of administration, plasma levels close and excretion pattern" Europ. J. Cancer, 8,409-1972
- N° 42: a) CROIZAT, H. FRINDEL E. AND TUBIANA
"Proliferative activity of the stem cells in the bone-marrow of mice after single and multiple irradiation (total of partial body exposure)"
Inter j. rad. bioc. 18,347-1970
- N° 42 b): CROIZAT, H. FRINDEL. SALOMON JC. AND TUBIANA
"Absence of DNA synthesis in the hematopoietic stem cells of axenic mice stimulated by antigen"
nature 228, 1187-1970
- N° 43: TUBIANA M.
"The kinetics of tumour cell proliferation and radiotherapy"
Brit. J. radiol. 44, 325-1971
- N° 44: SCHABEL F. M.
"The use of tumor growth kinetics in planning curative chemotherapy of advanced solid tumors"
Cancer Res. 1967; 29:2384
- N° 45: TANNOCK IF.
"Biology of tumor growth"
Hosp pract 1983; 18: 81-93
- N° 46: TUBIANA M.
"The kinetics of tumour cell proliferation and radiotherapy"
Brit. J. Radiol, 1971; 44:325
- N° 47: STEEL G. G. Y LAMERTON L. F.
"The growth rate of human tumours"
Brit. J. Cancer, 1966; 20:74
- N° 48: STEEL G. G.
"Growth kinetics of tumours: cell population kinetics in relation to the growth and treatment of cancer"
Clarendon press. Oxford. 1977
- N° 49: STEEL G. G.
"Cell loss as a factor in the growth rate of human tumours"
Europ. J. cancer, 1967; 3:381

Nº 50: DENEKAMP J.
"Cellular proliferation kinetics of animal tumours"
Cancer Res. 1970; 30:393

Nº 51: DENEKAMP J.
"Cell kinetics and radiation biology"
Int. J. radiat. Biol. 49:357 1986

Nº 52: KERR J. F. R. WILLIE A. Y
CURRIE A. R.
"Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics"
Br. J. cancer 1972; 26:239

Nº 53: SKIPPER H. E. Y PERRY S.
Kinetics of normal and leukemic leucocyte population and relevance to chemotherapy"
Cancer Res. 1970 30:1883

Nº 54: SHACKNEY S. E. MC. CORMACK G. W. CUCHURAL G. J. JR.
"Growth rate patterns of solid tumors and their relation to responsiveness to therapy and analytical review"
Ann. Intern. Med. 1978; 89:107-121

Nº 55: COLLINS V. LOEFFLER K. TIVEY H.
"Observations on growth rates of human tumors"
Cancer, 1956; 76:988

Nº 56: TANNOCK, I. F.
"Principles of Cell Proliferation": Cell Kinetics V. T. DE VITA, JR; S. HELLMAN; S. A. ROSENBERG
"Cancer. Principles and practice of oncology"
Nueva York, 1989. 3-12 (Vol. I.)

Ext

La
constitu
contesta
de Ingn
ALFOS
y filosol
ca actua

Me
ro y reci
la Onco
ciones i
internac
so y ent
al trabaj
cimiento
Su liter
lógicas,
yeron n
hablan f
tesón. M
esperan
ta. ¿Cué
parece c

El
un reto.
na de Z
dad hun
satisfaci
de la Hi
lla indel
estudio
mas; a
enferme
curación

DISCURSO DE CONTESTACION

Ilmo. Dr. D. Santos Sanz Sánchez

Exmo. Señor Presidente. Señores Académicos. Señoras y Señores:

La solemnidad y brillantez de este acto público, de carácter académico, constituye para mí un alto honor y, al mismo tiempo, una gran alegría al poder contestar, en nombre de la Real Academia de Medicina de Bilbao, al Discurso de Ingreso tan esperado y deseado, del malogrado Doctor Luis GIMENO ALFOS, quien por su valía personal y rango científico de los conceptos básicos y filosofía del cáncer renovarán la actitud de la Oncología Clínica y Terapéutica actuales, lo que será motivo de orgullo para esta Ilustre Corporación.

Me unía estrechamente una larga y antigua amistad al excelente compañero y recuerdo vivamente los muchos diálogos mantenidos sobre los avances de la Oncología actual hasta considerarla el punto álgido de la medicina. Sus relaciones médicas, personales e institucionales, lectivas de carácter nacional e internacional, son de tal naturaleza que le acreditan como un miembro laborioso y entusiasta en el campo de la especialidad oncológica. Su devoción y amor al trabajo ha sido tal que parecía dedicarse exclusivamente al cáncer, sus conocimientos están vivos y certeros, siempre muestran elementos de renovación. Su literatura científica es y será un proyecto cultural a través de revistas oncológicas, grupos de trabajo y actos públicos científico-terapéuticos que constituyeron motivo y ejemplo de diálogo constructivo. También, muchos pacientes hablan hoy en día de su permanente dedicación a ellos con el máximo esmero y tesón. Muchos compañeros de los que se han formado con él, hablarán de la esperanza de esta nueva actitud clínica en trance de vencer el espíritu pesimista. ¡Cuántos enfermos sienten el terrible encuentro con el cáncer!. Hoy, nos parece que el público en general está adquiriendo un sentido más optimista.

El Doctor Luis GIMENO ALFÓS, tozudo aragonés, hizo de su profesión un reto. Formado, como nosotros, en el "alma mater" de la Facultad de Medicina de Zaragoza, donde recibimos el don del qué hacer y el cómo de la enfermedad humana para poder orientar el arte de curar y prevenir la misma. La honda satisfacción de haber compartido los mismos claustros con las figuras médicas de la Historia Médica aragonesa y con los mismos Profesores, nos dejaron huella indeleble que como un acicate nos llamó plenamente, a pesar del trabajo, el estudio siempre inagotable e investigación científica, con cada vez más enigmas; a escuchar a los enfermos para los que se precisa el don de entender su enfermedad, más el lado humano hacia ellos, condición importante para su curación.

Conocí al Doctor D. Luis GIMENO ALFÓS en Abril de 1962 por la presentación de nuestros Profesores Dr. AZÚA DOCHAO, de Zaragoza, Dr. OLIVARES, de la de Pamplona, al llegar a nuestra industriosa ciudad de Bilbao. Merced a la petición de la Junta Rectora del Hospital Civil de Basurto y a propuesta del Profesor PINIÉS, para ocupar interinamente el cargo de Jefe de Servicio de Cobaltoterapia y Medicina Nuclear, supliendo al malogrado Dr. ZUBIZARRETA. En unión de éste habían iniciado una contribución al montaje de nuevas técnicas de tratamiento e investigación en la creación del nuevo Servicio de Oncología de Basurto. La orientación del Doctor GIMENO ALFÓS cambió rotundamente a partir de este momento, presentándosele como una nueva meta para la confrontación clínica en su ya largo recorrido oncológico que le acreditaban como un pionero en España y especialmente en Bilbao de la Cobaltoterapia y Medicina Nuclear (Oncología Clínica).

Su historial médico por la Facultad de Medicina de Zaragoza, está plagado de primeros premios y distinciones desde el Bachiller hasta concluir la Licenciatura con Primer Premio Extraordinario en 1955. Después de su brillante formación académica, en su afán de perfeccionamiento en el saber y quehacer médicos, se adscribió como Médico A. en la Cátedra de Dermatología del Prof. AZÚA para investigar el nuevo campo de la oncología experimental y radiobiológica. El profesor AZÚA encauzó y fomentó su auténtica vitalidad oncológica y su iniciación en Radiobiología, estudiando "Las alteraciones cromosómicas de tumores ascíticos del ratón, inducidas por radiación". Sobre ello ha mantenido siempre su mente y ha constituido su imagen docente. También se agregó a las Clínicas del Profesor LA FIGUERA y del Profesor FAIRÉN aplicándose al estudio y tratamiento de los diferentes procesos oncológicos generales y especiales de cabeza y cuello, que cada vez segaban más vidas humanas. En Julio de 1955 da un nuevo impulso a su vida profesional, trasladándose a Madrid donde se incorpora a la Sección de Medicina Nuclear del Instituto N. del Cáncer lo que simultanea como becario del C.S.I.C. en el Instituto N. de Oncología-Instituto Cajal con el Profesor PÉREZ MODREGO, familiarizándose con las técnicas de Oncología.

Siguiendo su trayectoria vocacional, tras un año en los Servicios de Oncología de Madrid, con su dominio de la lengua inglesa y el atractivo de una formación científica obtiene una Beca ministerial para el Royal Marsden Hospital-Institute del Cancer Research de Londres, cuyo Dpto. de Radioterapia estaba dirigido por el Profesor Sir Davis, W. SMITHERS, autoridad prestigiosa de ámbito mundial, con más de tres mil nuevos casos por año y cerca de veinte Hospitales colaboradores. Para él, este logro significaba entrar en la plena actividad oncológica, teniendo a su disposición los mejores maestros, las más

modern
los com
ces de /
de su la
Jacobs l
tica hen
su dedic
59), con
solidó ei
el Cursc
de Lond
tuyeron
fesional
cultural
las Reun
una forti
mundo c

A si
Radioact
activas. (
meros m
Zaragoza
y también
nesa, llen
da del H
ZUBIZA
Oncologí
plena dur
formació
su expedi
quimioter
simultáne
mentaria]
vicio fué
Doctoral
1970 es J
gación Inc
Departam
Cruces, ct

modernas técnicas, además de poder establecer relaciones internacionales con los compañeros de trabajo, visitantes y asistentes a Cursos, Cursos y Avances de Actualización que impartía constantemente el Hospital como exponente de su labor cultural. Fueron tres años espléndidos con el logro de una "Gordon Jacobs Research Fellow" en 1958, prorrogada en 1959, por su trabajo de cinética hematológica "Clinical studies with ^{32}P on the lifespan of platelets", y con su dedicación plena, consiguió el grado de Clinical Asistent Registered (1957-59), como premio a su gran labor en el Departamento. Por la misma época consolidó el Título de Diplomado en Radioisótopos de la I. School de Harwell y en el Curso Clínico de los Radioisótopos en la Medical School de la Universidad de Londres. Dicha estancia, de más de tres años, en el Royal Marsden, constituyeron para el Doctor GIMENO ALFÓS la consolidación de un oncólogo profesional hecho a la medida moderna, en medios internacionales, con proyección cultural e irradiación por todos los Centros donde ha trabajado y difundido en las Reuniones Científicas, como veremos después. Para él supuso el acmé de una formación especializada, compartida con buenos maestros y abierta al mundo científico.

A su regreso a España, obtiene los Títulos de Diplomado en Isótopos Radioactivos, de Teleterapia de la J.E.N., y Supervisor de Instalaciones Radioactivas. Con este bagaje post-académico, por piedad filial y lealtad a los primeros maestros, retorna durante otros tres años a la Facultad de Medicina de Zaragoza como Oncólogo en las Cátedras de Dermatología y Clínicas Médicas, y también como colaborador del resto de disciplinas médicas. Esta etapa aragonesa, llena de ilusión, quedó truncada cuando decide en 1962 aceptar la llamada del Hospital de Basurto para continuar la labor de su gran amigo el Dr. I. ZUBIZARRETA y desempeñar interinamente el cargo de Jefe de Servicio de Oncología para después opositar obteniendo plaza desarrollada con dedicación plena durante once años y parcial seis años. Desde aquí no deja de difundir su formación especializada con conocimientos y publicaciones eméritas citadas en su expediente con especial interés en sus primeras actuaciones basurtianas a la quimioterapia anti-cáncer, tanto potencializadoras de la irradiación en empleo simultáneo y sincronizado con la misma (Radioquimioterapia), como complementaria por vía sistémica o regional por infusión arterial, de forma que el Servicio fué realmente pionero y creador. Fruto de este trabajo resultó su Tesis Doctoral calificada con Sobresaliente en la Universidad de Zaragoza. Desde 1970 es Jefe de Protección Radiológica del Laboratorio de Ensayos e Investigación Industrial de la Escuela de Ingenieros. En 1974 opta por la Jefatura del Departamento de Radioterapia y Medicina Nuclear de la Ciudad Sanitaria de Cruces, cuya importancia social y médica aumentaron su influencia con carác-

ter permanente, desarrollando su múltiple actividad oncológica, expresado en Trabajos, Congresos y Reuniones Científicas etc.; a su vez, tuvo la oportunidad de transformar y modernizar el Departamento, creando Unidades de Servicio de Radioterapia que le permitían atender una morbilidad cancerosa procedente de una población más de un millón de habitantes. Igualmente, se crearon los Servicios de Medicina Nuclear con sus Secciones "in vivo". "in vitro", Radiofarmacia y Nuclidoteca.

La labor docente, iniciada ya en la Facultad de Medicina de Zaragoza, se evidencia en el Hospital de Basurto, participando en el I.M.E. con programación teórica-práctica durante tres años para médicos post-graduados y continuando en la Facultad de Medicina de Bilbao como Profesor Interino de Terapéutica Física durante los Cursos de dos años, seguidos después con la extensión de la Facultad de Medicina en la Ciudad Sanitaria de Cruces desde 1977 hasta la fecha. En los Médicos Post-graduados de Basurto y M.I.R. de Cruces formaba una extensión de Médicos Especialistas capaces de realizar un buen trabajo clínico y docente unido a la investigación científica y social médicas que luego comentaremos. Es interesante señalar que en la labor docente y formativa del Doctor L. GIMENO ALFÓS, la especial comunicación de conocimientos e inducción para otros compañeros que trabajaron a su lado, logrando una preparación técnica y clínica propia de unos destacados oncólogos. Tiene una pléyade de alumnos colaboradores, algunos aventajados desde los primeros tiempos del Hospital de Basurto, como son los Drs. HUIDOBRO, MARCOS, MARTÍN, CURTO, ENSUNZA Y CAICEDO; y después, en la Ciudad Sanitaria de Cruces, Drs. VALERDI, RUIZ, LOYZA, USATEGUI, CASQUERO, LÓPEZ VIVANCO, BARCELÓ etc. son ya destacados especialistas en Hospitales Provinciales o de la Seguridad Social. Su promoción en Tesis Doctorales y la colaboración en la Comisión Nacional de Radioterapia del Consejo N. de Especialidades del M. Educación y Sanidad creando un programa formativo de Post-Graduados de la Especialidad de Oncología Clínica, dan idea de sus inquietudes científicas y docentes. Esta variada actividad docente del Doctor GIMENO ALFÓS se manifiesta por la amplia posibilidad de sugerencias y comunicaciones de conocimiento tanto en el orden clínico como docente e investigacional. Cuentan en esta actividad los trabajos en la Universidad de Zaragoza, con la irradiación de tumores ascíticos del ratón y sus valoraciones cromosómicas: después, en el Consejo S. de Investigaciones Científicas con el tratamiento de tumores ascíticos del ratón y sus valoraciones cromosómicas: tratamiento de tumores ascíticos humanos mediante radio-orocoloidal seguido en la Universidad de Londres con la cinética de vida plaquetaria con ³²P, continuada de nuevo en Zaragoza y Basurto, con la Quimioterapia regional por infu-

sión a
de trat
Cientí
Redor
Ponen
Su acti
ritu, bi
lleno c
Oncolo

Tr
ALFÓ:
trabajo
expresi
compre
que el i
conseci
leza de
como "
anterior

Ha
MARTÍ
niendo
quico si
En esen
Doctor t
con renc
de que e
ser un c
orgánica
capacida
tivos haj
dos, muy
nacimier
ceroso es
tivo de c
con prop
enfermec
son impc

sión arterial en el tratamiento del cáncer, posibilitando extensas publicaciones de trabajos clínicos-terapéuticos en más de 53 Comunidades y 36 Publicaciones Científicas en Revistas Nacionales e Internacionales, 33 Symposiaums y Mesas Redondas, 52 Cursos y Seminarios, 39 Conferencias y Co-Ponencias, 24 Ponencias Oficiales con asistencia a multitud de Congresos de la Especialidad. Su actividad ha sido inagotable y su amor por el trabajo fué inmanente a su espíritu, bien visible en su biblioteca privada, su ordenamiento metódico y gráfico lleno de apuntes, dentro del desorden. En 1970 es cofundador de A. N. de Oncología y en 1989 de la Asociación Vasca de Oncología.

Tras esta contemplación de notas bio y bibliográficas del Doctor GIMENO ALFÓS, justo es que nos dediquemos a glosar el muy sugerente e importante trabajo científico que el recipiendario amigo nos ha comunicado: Magnífica expresión de su título: "Oncología Clínica Versus Cinética Tumoral". Parece comprender la patología del cáncer con un sentido dinámico, citogenético en el que el movimiento proliferativo del ciclo nuclear "sine die" han de deducirse las consecuencias clínico-terapéuticas realmente innovadoras. Debido a la naturaleza de estos hechos y a los principios de ella derivados, llama a esta etapa como "época racional" de la Oncología Clínica, para diferenciarla de la época anterior que define como "empírica".

Hace medio siglo escuchaba en una aula médica, al patólogo Profesor MARTÍNEZ PÉREZ, discípulo de CAJAL, una lección sobre tumores, definiendo el cáncer como el crecimiento proliferativo celular, desordenado y anárquico sin finalidad orgánica, que aumenta el volumen y se propaga a distancia. En esencia, el concepto pervive, pero con la falta de alguna delimitación que el Doctor GIMENO ALFÓS actualiza, basada en la citogénesis no homeostática con renovación y pérdida celular. Hoy en día, según LAJTHA-1988, se entiende que el cáncer es "un crecimiento neto invasor y metastatizante". Es neto por ser un crecimiento positivo, sin pérdida celular o tejido, o sea, sin finalidad orgánica, que sus células sólo saben dividirse, habiendo perdido el operón y la capacidad de diferenciación. En los esquemas citocinéticos normal y regenerativos hay un equilibrio dinámico entre nacimiento y muerte celulares. Los tejidos, muy diferenciados, no proliferativos como el Sistema Nervioso, no tienen nacimiento celular y tampoco muerte. La característica esencial del rasgo canceroso es que la célula se repite incesantemente. El equilibrio dinámico es positivo de carácter expansivo y propagado a distancia, sin control homeostático con propiedades embrionarias y antígenos oncogénicos, siendo el cáncer una enfermedad genética a nivel celular, con carga ambiental. Varios "oncogenes" son importantes en el crecimiento, diferenciación y proliferación celular nor-

mal. También hay un segundo grupo de genes tumorales supresores con un papel crítico en el control del crecimiento celular, su verdadero papel está por determinar, lo mismo para las citoquinas. La terapia génica es un atractivo para el desarrollo de las bases moleculares de la enfermedad, hay que esperar mejores resultados.

Nos comenta que esta citocinesis celular es fácil medirla en sus tránsitos moleculares con los métodos modernos de marcaje vital de las fases biológicas del ciclo celular, o mejor dicho, conociendo el tiempo vital de cada una de las fases del tiempo celular: Presíntesis (G_1), Síntesis (S), Premitosis (G_2), Mitosis (M). Desde 1950 (HOWARD Y PELC) con la Timidina, Tritiada y la Autorradiografía han provisto la mayor información disponible acerca de la Cinética celular de los tejidos normales y tumorales humanos, y recientemente mejor con la Citometría de flujo (VAN DILLA y col., BORLOGIE y col. 1969 y 1983) totalmente rápida y objetiva para conocer los constituyentes de la Cinética de la proliferación celular tumoral. Estos procedimientos de tinciones moleculares han abierto el campo celular y como en todos los órdenes son prometedores.

Con estas exploraciones técnicas, el concepto de equilibrio dinámico celular nos parece racional e inteligible, y de los mismos sale la clasificación de tumores IV-3, comparando la tasa global de proliferación celular en tres categorías: a) Tejidos de patrón rápido de proliferación rápida o renovadores como son: la médula ósea, piel y folículo piloso, mucosa gastro-intestinal y tejidos germinales (ovario y testículo). b) Tejidos de patrón dinámico lento: de proliferación lenta, llamados expansores (pulmón, endotelio vascular, y los tejidos glandulares: hígado, riñón, y glándulas endocrinas), y c) Tejidos no proliferantes o estáticos comprendiendo el tejido nervioso, muscular, hueso y cartílago. Magnífica clasificación de los tejidos, según su patrón dinámico, que es racional y de gran interés, cara a la terapéutica, ya que los efectos tóxicos colaterales habituales de la quimioterapia, en la mayoría de los casos, (por ejemplo: leucopenia, mucositis, alopecia y esterilidad, etc...) se observan precisamente en los tejidos de rápida proliferación, reflejando una mayor toxicidad de los agentes quimioterápicos sobre las células proliferativas. Igualmente se observan sobre estos tejidos los efectos tóxicos de la radiación. Las atinadas observaciones sobre las células de la médula ósea y de intestino son ejemplos modélicos de tejidos renovadores. En los tumores experimentales, difieren algo de los tumores humanos, por la heterogeneidad del crecimiento y transplante y su dependencia de la vascularización. En el estudio de los tumores humanos "in vivo" e "in vitro", llega a deducir que la mayoría de los tumores humanos muestran una "fracción de crecimiento baja".

Es el
prolifera
génicas e
cánceres
pérdida, c
normales
del tumor
tejidos no
medio del
normal y,
3 meses. l
puede esti
y represen
historia pr
ducción d
ca cada ve
nóstico te

Los ti
tienen al i
(Stem Cel
tumor des
ser bastant
germinales
diciones b
valoración
para identi
nales, y de
celular y c
yentes, so
sión de la i
dos norma

Los te
constante
rápida en
limitante d
mioterapia
ca. La tasa
ce de marc

Es curioso que partiendo del concepto cáncer, nos expone que la tasa de proliferación celular no es rápida, o sea, que siempre proporciona células citogénicas en una población tumoral menor que en las normales. Crecen más los cánceres por su crecimiento positivo y en forma exponencial. No tienen tasa de pérdida, o muerte celular muy escasa, mientras que en los tejidos renovadores normales del adulto, son iguales. De aquí hay que deducir que el crecimiento del tumor es más lento que el crecimiento de las células germinales o de los tejidos normales reparadores. En este crecimiento celular tumoral, el tiempo medio del ciclo está en el rango de 2 a 4 días, o sea, más corto que en la célula normal y, por ende, más corto que el tiempo de duplicación volumétrica de 2 a 3 meses. En tejidos normales es igual a 0. El rango de tamaños sobre los que puede estudiarse el crecimiento de un tumor, es un periodo relativamente corto y representa la parte final de su historia total de crecimiento. Así, en la larga historia pre-clínica de un tumor puede permitir a su población celular la producción de metástasis antes de que llegue a ser detectado. Con formación clínica cada vez más evidente en los tumores malignos y la conveniencia de un diagnóstico temprano para acelerar el tratamiento y prevenir la propagación.

Los tumores humanos tienen una baja "fracción de crecimiento" pero contienen al igual que los tejidos normales una subpoblación de células madres (Stem Cells) que llamamos clonogénicas y que son capaces de regenerar el tumor después de una despoblación postratamiento y cuya proporción puede ser bastante baja. Las células madre de la médula ósea e intestino, que llamamos germinales, parecen tener un régimen o tasa de proliferación más lenta en condiciones basales normales y sin mediación de agresión al sistema, aunque su valoración sufre de artefactos. Es difícil identificar el desarrollo de métodos para identificar las subpoblaciones de las células madre, clonogénicas o germinales, y de caracterizar sus propiedades citocinéticas relacionadas con el ciclo celular y con los sucesos moleculares que ocurren durante sus fases constituyentes, son aproximadas, pero a su vez, son la clave para una mejor comprensión de la interacción de las drogas, y de las radiaciones ionizantes con los tejidos normales y tumorales.

Los tejidos normales (médula ósea e intestino, por ejemplo) que están en constante renovación por equilibrio homeostático, debido a la proliferación rápida en el comportamiento madurativo, constituyen normalmente el factor limitante de la dosis más importante en el tratamiento del cáncer, tanto por quimioterapia como por radiaciones, pero especialmente en quimioterapia sistémica. La tasa de proliferación celular de los tumores humanos medida por el "índice de marcaje" o "citostático" y el "índice de suicidio" (proporción celular en

fase S), incluyendo la leucemia, es normalmente más lenta que la que encontramos en poblaciones celulares de estos tejidos normales puesto que, como hemos dicho antes, el crecimiento tumoral ocurre no por proliferación celular desenfrenada, sino debido al hecho de que la producción es mayor que la pérdida celular, mientras que en los tejidos normales del adulto estas tasas de producción y pérdida son iguales. De aquí que en las leucemias, las diferencias en la maduración celular aumentan relativamente la población celular leucémica.

En el diagnóstico es cada vez más evidente, la cinética celular. La Ploidía y el porcentaje celular en fase S son dos propiedades pronósticas. Aproximadamente, el 70% de los tumores humanos tiene un contenido anormal de DNA y la citometría de flujo puede ayudar en el diagnóstico y por consiguiente en el establecimiento de un pronóstico, al detectar pequeñas proporciones de células aneuploides mezcladas con células normales euploides. Con ayuda de anticuerpos monoclonales fluorescentes marcados, la flujocitometría se está usando progresivamente para caracterizar el fenotipo de células malignas, especialmente en las clasificaciones de las leucemias y linfomas. Está comprobado que la aneuploidia de los tumores humanos se asocia siempre con un diagnóstico más pobre. El futuro está abierto con los receptores hormonales y a los estudios inmunitarios.

Cinética versus terapia, fascinante problema encontrar la coordinación armónica de la quimioterapia y la radiación en cada una de las fases moleculares del ciclo celular afectando a las poblaciones tumorales y dejando "indemnes" a las células germinales del tejido normal (médula ósea y mucosa intestinal). Es verdad que hay varios tratamientos tecnificados, programados en el tiempo (drogas y radiaciones) y aún con régimen horario, pero además de este empirismo han de desarrollarse métodos más sofisticados que eviten el daño de las células germinales normales. Sin embargo, comenta que la respuesta terapéutica es muy independiente del intervalo programado en el tratamiento. Las drogas anticáncer y las radiaciones ionizantes son enormemente antiproliferativas y de hecho la mayoría de las drogas anticáncer muestran una mayor toxicidad frente a las células rápidamente proliferativas; tanto las drogas como las radiaciones tienen una actividad variable a lo largo del ciclo celular. Los tejidos que contienen células rápidamente proliferantes (células germinales), son a menudo, como hemos dicho, los factores limitantes de dosis en el tratamiento del cáncer por Quimioterapia o Radioterapia de amplio campo, y por lo tanto, una mejor comprensión de su cinética celular nos proveerá de las bases para una programación horaria tanto de los agentes quimioterápicos como de la radiación. Muchas drogas ejercen sus efectos letales máximos cuando las célu-

las está
litos (N
alquilar
y Vindé
las puec
zantes y
cidad n:
las pasa
imposit
del ciclo
de la sin
del ciclo
re una a
miento i
y recupé
gas anti

Por
radioter
miento,
do para
ca de su
radioter

Par
ca celul
cáncer e
de creci
social, si
En relac
cáncer y
y biológ
demostr
médicos
existir el
como pe
en la cin

Por
do acoge

las están sintetizando DNA, como sucede en la mayoría de los Pseudometabolitos (Metotresante, Citarabina, Alcaloides de la vinca, etc..) y Antranilíticos alquilantes (DAU, ADR, MIX etc..). Los citostáticos (Vincristina, Vimblastina y Vindesina) también ejercen su acción citotóxica en la fase-S, aunque las células pueden detenerse y morir al intentar pasar a la mitosis. Las radiaciones ionizantes y muchos agentes alquilantes (radiocinéticos) ofrecen patrones de toxicidad más complejos con los periodos de actividad máxima, uno para las células pasando de transmisión G_1/S , y otra para las células en fase G_2 y M. Es imposible que los efectos diferentes de las drogas y de las radiaciones a lo largo del ciclo celular puedan usarse para incrementar el "índice terapéutico" a través de la sincronización de las células, debido a la heterogeneidad de los parámetros del ciclo. La mayor sensibilidad de las células rápidamente proliferantes, sugiere una aplicación para la mejor respuesta que ofrecen los tumores de crecimiento rápido frente a la quimioterapia y permite una comprensión de la caída y recuperación del recuento de granulocitos después de un tratamiento con drogas anticáncer.

Por otro lado, la proliferación de las células tumorales, durante un curso de radioterapia fraccionada en la forma habitual, puede limitar el éxito del tratamiento, y, consecuentemente, desarrollar esquemas de fraccionamiento acelerado para tumores con rápida proliferación celular, tras la evolución de la cinética de sus ciclos celulares por citometría de flujo. La programación horaria de la radioterapia es más efectiva y mejor tolerada.

Para terminar este comentario o glosa del intrincado problema de la cinética celular tumoral y la Oncología clínica llegamos a la conclusión de que el cáncer es un problema biológico íntimamente relacionado con los mecanismos de crecimiento celular normal de tejidos humanos, pero sin ser una célula social, sin la integración comunitaria que mantiene todo la fuerza del individuo. En relación al discurso podemos considerar un nuevo concepto biodinámico del cáncer y sobre él están programadas todas las actuaciones químicas, radiaciones y biológicas, ordenadamente armónicas y sincrónicas y que parecen estar demostrando una eficacia terapéutica cada vez más fascinante. En los ámbitos médicos se va adquiriendo una mayor sensibilidad para entender mejor que debe existir el terror al cáncer, tanto por un diagnóstico precoz y medidas preventivas como por una terapéutica especializada, tremendamente espectacular, basada en la cinética celular tisular tumoral.

Por último, quiero agradecer a esta Ilustre Real Academia que se ha dignado acogerle entre vosotros y todas las personas y centros por los que ha pasado

el doctor L. GIMENO ALFÓS (Q.E.P.D.) que con su ayuda y confianza puestos en él, pudo llegar a tan importantes conclusiones.

Fue tan grande su labor oncológico docente, asistencial y científica que pocos momentos de su vida le quedaron de descanso, únicamente su familia, Tere y sus hijos. Su vida arrollada por treinta y dos neumotórax espontáneos desde los veinte años de edad, con una toracotomía, una nefrectomía y un aneurisma aórtico le hicieron languidecer su actividad física pero no su trayectoria vocacional. El no pensaba que el oxígeno, cada vez más escaso, limitara sus actividades físicas y acabara a sus 65 años. Por eso, le recordamos como su maestro el Prof. Sir Davis W. SMITHERS cuando escribía: "Some to win", some to lose, but during revolution green plants don't get enough water".

Te despedimos doloridos por tu pérdida con tu Virgen del Pilar en esta tierra euzkara, siempre acogedora y a quien supiste dar lo mejor de tí mismo. "Agur Jaunak".

Bilbao, Mayo de 1.966

Dr. Santos SANZ SÁNCHEZ
De la Real Academia de Medicina del País Vasco.

CURRICULUM VITAE

Dr. Luis GIMENO ALFÓS

Nace en Zaragoza en 1930, en el seno de una familia sin tradición médica. Cursa sus estudios primarios y de segunda enseñanza en las Escuelas Pías de Zaragoza, obteniendo Matrículas de Honor en los cursos 3, 4, 5, 6, 7, recibiendo al final de los mismos el premio "Piedad y Letras" de las Escuelas Pías de Zaragoza, siendo alumno becado del Colegio durante estos mismos cursos y obteniendo finalmente la calificación de Sobresaliente y Premio Extraordinario.

Realiza la totalidad de sus estudios de medicina en la Facultad de Medicina de Zaragoza, obteniendo 12 Matrículas de Honor, 24 Sobresalientes, 3 Notables y 3 Aprobados, otorgándosele el primer Premio Extraordinario de Licenciatura en 1955 y siendo alumno interno-pensionado en la sección de Clínicas de la Facultad por oposición y con el número uno, desempeñando dicho puesto en la Cátedra de Otorrinolaringología y en las Clínicas de la Facultad de Medi-

cina du
estudios

Tra
Cátedra
goza (S
Agregat
del Prof
Zaragoz

En
co Agre
Médico
Hospita
becario
con el P

Obi
Cancer
gido por
les colal
(AERE,

Su
"Gordor
otras ac
de Clini

A s
pos Rad
de Insta
Ayudan
Facultac
Servicio

En
ñar, en j
Servició
once añ
cio de P
gía Nucl
GUI IB.

cina durante dos años. Realiza en el curso 1954-55 en la misma Facultad los estudios de Doctorado, obteniendo 2 Matrículas de Honor y 4 Sobresalientes.

Tras esta formación académica es adscrito como Médico Agregado de la Cátedra de Dermatología del Prof. AZUA de la Facultad de Medicina de Zaragoza (Sección de Oncología Experimental y Radio-biología) y como Médico Agregado del Servicio de Medicina Interna (Cátedra de Patología Clínica B) del Prof. LA FIGUERA de la misma Facultad, en el Hospital Provincial de Zaragoza hasta 1955.

En Julio de 1955, se traslada a Madrid y desde ese año hasta 1956 es Médico Agregado del Instituto Nacional de Oncología (Sección Medicina Nuclear), Médico Ayudante del Instituto de Patología Médica del Prof. MARAÑON en el Hospital Provincial de Madrid (Servicio de Medicina Nuclear), siendo a la vez becario del Consejo Superior de Investigaciones científicas en el Instituto Cajal con el Prof. MODREGO.

Obtiene una beca ministerial para el Royal Marsden Hospital, Institut of Cancer Research, de Londres, cuyo departamento de Radioterapia estaba dirigido por el Prof. Sir Davis W. SMITHERS, institución con más de 20 hospitales colaboradores; diplomándose además en Isótopos Radioactivos en Harwell (AERE, Inglaterra).

Su estancia en el R. M. H. se prolonga de 1956 a 1959 consiguiendo una "Gordon Jacobs Research Fellow" en 1958 que es prorrogada en 1959. Entre otras actividades y por su trabajo en Cinética Hematológica consigue el grado de Clinical Assistent Registered (1957-59).

A su regreso a España en 1959 obtiene los títulos de Diplomado en Isótopos Radioactivos, de Teleterapia en la Junta de Energía Nuclear y de Supervisor de Instalaciones Radiactivas, siendo abscrito entre 1959 y 1962 como Médico Ayudante de la Sección de Oncología de la Cátedra de Dermatología de la Facultad de Medicina de Zaragoza con el Prof. AZUA y Médico Agregado del Servicio de Medicina Interna en el Hospital Provincial de Zaragoza.

En 1962 decide aceptar la llamada del Hospital de Basurto para desempeñar, en principio, interinamente, y después por oposición el cargo de Jefe de Servicio de Radioterapia y Medicina Nuclear con dedicación plena durante once años y posteriormente parcial durante seis; siendo además Jefe del Servicio de Protección Radiológica y Física Sanitaria del Departamento de Tecnología Nuclear de los "Laboratorios de Ensayo e Investigación L. J. TORRONTEGUI IBARRA" anexos a la Escuela Técnica Superior de Ingenieros Técnicos

Industriales de Bilbao.

En 1973 obtiene el título de Doctor en Medicina y Cirugía con la calificación de Sobresaliente en Zaragoza, con la Tesis titulada "Quimioterapia Regional por infusión arterial en el tratamiento del cáncer".

En 1974 opta por la Jefatura del Departamento de Radioterapia y Medicina Nuclear de la Ciudad Sanitaria de Cruces, en la que transforma y moderniza el departamento, creando el servicio de Radioterapia, servicio de Medicina Nuclear, Radiofarmacia y Nuclidoteca.

La labor docente iniciada en la Facultad de Medicina de Zaragoza se amplía en el Hospital de Basurto participando en el Instituto Médico de Especialidades, con programación teórico-práctica durante tres años para médicos post-graduados, y cumpliendo labores docentes en la Facultad de Medicina como profesor interino de Terapéutica Física, durante los cursos de dos años; continuando después con la extensión de la Facultad de Medicina en el Hospital de Cruces desde 1977 hasta 1995.

Durante todos estos años obtiene los títulos de especialista en: Electroradiología, Medicina Interna por la Universidad de Zaragoza y de Medicina Nuclear, Radioterapia, y Oncología Médica por la Universidad del País Vasco.

Tras sus primeros trabajos científicos en la Universidad de Zaragoza (Irradiación de tumores ascíticos humanos con radio-oro coloidal), seguidos por los de la Universidad de Londres (Cinética de vida plaquetaria con Fósforo ³²P) y que se continúan de nuevo en Zaragoza y Basurto (Quimioterapia regional por infusión arterial en el tratamiento del cáncer), realiza más de un centenar de Comunicaciones, y más de 50 publicaciones científicas en revistas nacionales y extranjeras, Symposiums y Mesas redondas, Cursos y Seminarios, Conferencias y Co-ponencias, Ponencias oficiales con asistencia a multitud de congresos de la especialidad.

Miembro numerario, socio fundador o socio honorario de más de 15 sociedades científicas, entre las que destacan: Fellow de la Royal Society of Medicine de Inglaterra, miembro del British Institute of Radiology, miembro fundador de la Sociedad Española de Oncología, socio numerario de la Academia de Ciencias Médicas de Bilbao, socio fundador de la Sociedad Española de la Oncología Médica, socio fundador de la Asociación Española de Radioterapia y Oncología, socio fundador y primer presidente de la Sociedad Vasca de Oncología.

I. INTRO

II. SISTEMAS
CICLOS

III. QUIMI

1.-

2.-

3.-

4.-

5.-

IV. CINÉTICA

1.-

2.-

3.-

4.-

5.-

V. GRUPOS
TUMORALES

VI. MANEJO

VII. TERAPIA

BIBLIOGRAFÍA

DISCURSOS

CURRÍCULO

INDICE

I. INTRODUCCION: BASES DE LA ONCOLOGIA RACIONAL	8
II. SISTEMATIZACION DEL CONOCIMIENTO DEL CICLO VITAL DE LA CELULA	8
III. QUIMIO-RADIOTERAPIA	9
1.- Inducción de muerte logarítmica por la radiación.....	9
2.- Inicio de la poliquimioterapia.....	10
3.- Postulados de SKIPPER sobre la "acción occisiva celular" en la quimioterapia.....	11
4.- Clasificación de agentes citotóxicos según respuesta y acción sobre el ciclo celular.....	11
5.- Características de la poliquimioterapia transicional	12
IV. CINETICA CELULAR Y ONCOLOGIA CLINICA.....	13
1.- Qué es el cáncer	14
2.- Cómo se genera y qué escala de tiempo ofrece	15
3.-Cuál es la célula "DIANA" de esta transformación.....	19
4.- ¿Puede definirse como "antisocial" la célula cancerosa?.....	22
5.- Características del crecimiento de los tejidos tumorales	23
V. GRUPOS DE POBLACION CELULAR DE LOS TEJIDOS TUMORALES RENOVADORES	25
VI. MANIOBRAS TERAPEUTICAS.....	26
VII. TERAPEUTICAS ASOCIATIVAS: JUSTIFICACION REGIONAL ...	29
BIBLIOGRAFIA	31
DISCURSO DE CONTESTACION	35
CURRICULUM VITAE.....	44

D.L. BI-1059-96

Imprime: SIGMA IMPRESORES, S.A.L.
Plar. de Costa, 12 - Bilbao