

La Radioterapia y la Patología en la Radiosensibilidad de las Neoplasias

__Por el Br. Alfredo C. Midence.

La introducción y progreso del radium y de los Rayos X como agentes terapéuticos en el cáncer ha dado lugar a preguntas pertinentes, en la relación con la radiosensibilidad de las células normales y neoplásicas, las que han asumido un interés de importancia tanto teórico como práctico. Estos problemas conciernen al patólogo, al cirujano y al radiólogo, a la vez; pues cada uno, en su dominio, está llamado a prestar decisiones importantes sobre el tratamiento del cáncer, que involucran un conocimiento íntimo de los principios ya establecidos sobre la radiosensibilidad.

En esta comunicación nos proponemos presentar un sumario análisis de algunos *de* los conocimientos biológicos, patológicos, y clínicos de la radiosensibilidad y su aplicación en el tratamiento de los procesos tumorales malignos.

Es enorme la contribución de la literatura médica acumulada sobre este tema y mucha de la evidencia presentada es a la vez confusa y contradictoria. Algunas de las razones, para esta confusión son notorias de por sí, y quizá la más importante es el hecho que la ciencia de Radiología es relativamente joven.

Después del descubrimiento de los Rayos X y del Radium, hace 35 años, el problema pasó por un período experimental de estudios físicos y biológicos que eran esenciales para establecer difícilmente los fundamentos básicos de la radioterapia; y aunque la aplicación clínica de los rayos X y del radium principió hace 30 años los médicos estamos hoy, apenas principiando a acercarnos, comprensión de algunos de los principios de radioterapia y su anulación en el tratamiento del cáncer. Así que, no es tarea fácil de escoger, de la enorme masa de datos bibliográficos que existe literatura médica, esa pequeña porción que ha resistido la prueba del tiempo y separarla de lo que, a luz, de los adelantos modernos de la ciencia radiológica, deba descartarse.

Ningun ejemplo más elocuente puede presentarse que la fluctuación de los conceptos y los rápidos cambios que ofrece la cuestión, en lo que concierne la radiosensibilidad de los epitelomas espino-celulares. Con excepción de la Escuela Francesa, la mayoría de los investigadores han emitido opinión que dicha entidad patológica es radioresistente. El motivo de esta discrepancia se averigüe, luego, ser debido enteramente a una cuestión de técnica y dosificación. El carcinoma espino-celular fue clasificado un tumor radio resistente, cuando radiaciones de corta duración, baja intensidad y exposición inadecuada a los rayos X o radium no eran suficientes para una destrucción completa del tumor, hasta que Regaud y sus colaboradores en París y Pfahler en América establecieron que con

el tratamiento extendido *en* un período de días, los tejidos normales pueden resistir dosis mayores, y este cambio de técnica resultó en la posibilidad de realizar la esterilización completa del tumor espinocelular. Con los métodos actuales el epiteloma espinocelular llena todas las condiciones del criterio radioterapéutico, en la que concierne a una definición de radiosensibilidad pero esto no es sabido por muchos patólogos y clínicos, según lo expresa el Dr. Cutler del Hospital Memorial para el Cáncer en la ciudad de Nueva York.

Yo he visto, dice el Dr. Cutler, repetidas veces que patólogos de reconocida capacidad designan el carcinoma espinocelular como radioresistentes y cirujanos igualmente competentes decidir basándose en tal designación, a extirpar una tumoración cuyo tratamiento, según los conocimientos modernos, es perfectamente realizable con radioterapia. No se puede poner demasiado énfasis en que el patólogo que se aventura a expresar una opinión sobre la radiosensibilidad de un tumor asume una gravísima responsabilidad porque el cirujano, frecuentemente, basa la decisión para estos tratamientos en la información del anatómo-patólogo. Es por consiguiente deber del patólogo familiarizarse; no solamente con los principios ya firmemente establecidos de la radiosensibilidad de los tejidos sino también sobre los adelantos modernos de la materia está ya definitivamente establecido. Que la estructura microscópica de un tumor es solamente uno de un grupo de factores que indican la propiedad y grado de radiosensibilidad. Un cálculo de la radiosensibilidad en relación con el tratamiento puede, por consiguiente, hacerse solamente en consulta entre el patólogo y el radiólogo, si deben evitarse deducciones erróneas y *misleading*.

Importantes como se consideran los adelantos que se han obtenido, en el pasado, en física de Rayos X y Radium y en la clínica de la aplicación de estos agentes; un campo más importante, de investigación, ha surgido y progresado que trata de los efectos biológicos y fisiológicos producidos en los tejidos neoplásicos y normales por la radioterapia y estudia al mismo tiempo principios radiofisiológicos y trata de explicar el método, por medio de las irradiaciones la desaparición de células tumorales preservando, al mismo tiempo, la integridad de los tejidos normales.

Por un período de años se ha llevado a cabo estudios macroscópicos y microscópicos de piezas de tumores extirpados, después de haberlos sometido a varias formas de radiaciones con el propósito especial de establecer la correlación entre la morfología estructural y la radiosensibilidad y también para apreciar los cambios producidos en los tejidos consecutivamente a la exposición de dichos tejidos con diferentes técnicas y dosificaciones varias de Rayos X y Radium. Las observaciones de muchos investigadores en este ramo constituyen una fuente de información básica sobre el problema de la radiosensibilidad. Sin embargo, es evidente que la reacción de los tumores a la radiación la gobierna un grupo de factores incluso factores físicos, histológicos, fisiológicos, patológicos y clínicos, los cuales, combinados entre sí, determinan el

resultado final. La falta de conocimiento de la relativa importancia de todos los principios que influyen en el resultado final, puede conducir a errores en la interpretación de los fenómenos radiofisiológicos.

Pasando de la investigación puramente de laboratorio a la observación clínica de las lesiones, baja la influencia de radioterapia, se ve inmediatamente claro que una comprensión, completa, del problema de la radiosensibilidad, es totalmente imposible sin familiarizarse con la patología tumoral antes, durante y después de los efectos de las radiaciones y que el criterio final de la única y absoluta prueba de la radiosensibilidad de un tumor sea su evolución clínica. Para el caso las observaciones clínicas muestran numerosos ejemplos de una radioresistencia marcada en tumores que, de acuerdo con el estudio microscópico, deberían considerarse muy radiosensibles y con igual frecuencia un alto grado de radiosensibilidad puede observarse cuando los factores histológicos indican la presencia de una lesión radio resistente. Estas observaciones hacen resaltar lo inadecuado que pueden ser, algunas veces, los estudios microscópicos, solos, para predecir la reacción que ofrece un tumor a la radioterapia. La explicación a estas excepciones aparentes no está a nuestro alcance, todavía, en el actual estado de los conocimientos y experiencias de la radioterapia. Hay bastante evidencia que los fenómenos fisiológicos como, por ejemplo, el de la función de la secreción afectan estos resultados y a no dudar que la radiosensibilidad la influyen también, factores biológicos que no dan evidencia microscópica de su presencia.

La decisión sobre la preferencia entre una operación o la irradiación en el tratamiento de un tumor es, a veces, excesivamente difícil. En muchos casos esta decisión debe basarse en dos factores: Operabilidad y radiosensibilidad. Desgraciadamente, los signos clínicos de operabilidad van algunas veces acompañados de errores y la división arbitraria de neoplasias, entre operables e inoperables, está sujeta a numerosas inexactitudes. La invalidez para juzgar la extensión de la enfermedad, por medio del examen clínico, constituye, quizá; la causa más importante de imprecisión en los estudios estadísticos del cáncer.

Por lo que toca a los resultados que puedan esperarse de las radiaciones, se dispone de experiencia clínica adecuada, de datos patológicos y de investigación experimental que indican, por una parte el valor de la radioterapia y, por otra, las limitaciones de estos agentes, en el tratamiento de las neoplasias. De los varios factores que determinan el éxito, o el fracaso, en la radioterapia de un tumor, el factor de la radiosensibilidad es el más importante.

Un tumor radiosensible puede definirse como tal, cuando su destrucción por medio de una irradiación correcta es completa sin que dicho tratamiento ocasione cambios irreversibles en los tejidos normales circundantes.

De tiempo en tiempo se hacen esfuerzos para influenciar la radiosensibilidad. En 1909 Schwartz se sirvió de compresión y enfriamiento de los tejidos y en 1914 Jolly observó aumento de la radioresistencia consecutivamente a una obstrucción de la corriente sanguínea por ligadura temporal de los vasos sanguíneos de varios órganos expuestos a las irradiaciones. La introducción de algunos de los metales pesados, tal como el plomo coloidal, se ha sospechado como una causa de aumento de radiosensibilidad de los tejidos; pero en ninguna de estas observaciones se ha demostrado un efecto específico en las células neoplásicas y los resultados clínicos han sido igualmente poco satisfactorios.

GRADO DE RADIOSENSIBILIDAD

El grado de la radiosensibilidad puede calcularse después de una consideración de ciertos factores clínicos y patológicos. Está plenamente comprobado que los carcinomas que originan de estructuras epidermoides de la piel y las membranas mucosas satisfacen los conceptos de radiosensibilidad; por ejemplo, el carcinoma epidermoide de la piel, del labio, la cavidad oral (incluyendo lengua, amígdala, senos paranasales, faringe y laringe); también el carcinoma epidermoide de la vagina y el del cuello uterino, son clasificados radiosensibles.

La marcada radiosensibilidad de la de la forma celular de la Enfermedad de Hodgkin y los carcinomas embrionarios es bien conocida. En exposición los ejemplos mi-

mentales de lesiones radioresistentes, como el adenocarcinoma, melanoma fibrosarcoma y el sarcoma osteogénico. El carcinoma de la mama posee un grado intermedio de radiosensibilidad.

Entre el grupo de carcinomas epidermoide existen variaciones notables de radiosensibilidad. Así, por ejemplo, los más adultos, tal como la forma espinocelular cornificante, con formación de perlas, es más radio resistente que la forma con el tipo de células de transición. El linfocarcinoma, cuya histogénesis precisa no es conocida con seguridad, es eminentemente radio sensible. Con poca frecuencia tipos histológicos mixtos se encuentran con uno u otro según el tipo celular predominante. Este hecho debe tomarse en consideración al procurar determinar el grado de radiosensibilidad en el estudio de biopsias.

Hemos de hacer hincapié en el hecho que la radio sensibilidad no indica necesariamente curabilidad, ni tampoco interpretar radioresistencia resistente como un factor de pronóstico de incurabilidad. Así, por ejemplo, a un adenocarcinoma papilar localizado puede hacerse desaparecer, sin radionecrosis, bajo una irradiación intensa que se aproxime a la dosis cáustica y el enfermo puede quedar curado de la enfermedad. Tal resultado es excepcional, pero hay suficientes ejemplos de esta naturaleza para probar este punto. Por el contrario, un tumor de radio sensibilidad elevada, como el linfocarcinoma de la amígdala, pueda desaparecer con una rapidez casi dramática, cuando tal vez la dosis radioterapéutica no ha sido más que parcialmente administrada y el paciente morir luego de diseminación metastásica.

Excepciones manifiestas de la radioresistencia en los carcinomas glandulares se encuentran en los tumores malignes de la glándula tiroidea, que no es raro exhiban reacción favorable a la radioterapia, a pesar de que su estructura histológica indica radioresistencia, de acuerdo con la clasificación microscópica.

Al calcular la radiosensibilidad se puede considerar un tumor radiosensible cuando una irradiación máxima correcta de la superficie puede rendir una completa esterilización de la lesión local sin daño permanente del lecho del tumor, es decir, sin radionecrosis.

La complicación de la diseminación metastásica no debe considerarse en relación con este detalle terapéutico, pues esta eventualidad depende de otros factores completamente independiente de los factores del problema de la radio sensibilidad local.

La bibliografía muestra ejemplos repetidos de lesiones que son papilares aunque la estructura histológica indique un estado de radio resistencia — y otros casos que como en el adenoma papilar del recto han desaparecido bajo una radiación externa de radioterapia.

La reacción a la radioterapia —o prueba terapéutica— continúa siendo el índice más preciso y seguro de su radio sensibilidad y constituye la guía más importante del tratamiento. Así es que un cálculo* de la radio-sensibilidad de un tumor puede

hacerse después de una consideración de los factores clínicos, caracteres macroscópicos, microscópicos y radiofisiológicos

TUMORES RADIOSENSIBLES

Con excepción de los carcinomas embrionarios enfermedad de Hodkins y el linfosarcoma, los tumores estrictamente radiosensibles con los carcinomas epidermoides de la piel y las mucosas. De allí que los éxitos más frecuentes en radioterapia se han registrado en los carcinomas de la piel, del labio, lengua, mucosas de la boca, amígdalas, faringe, laringe y cuello uterino. Y es notorio que es precisamente en estas situaciones que la radioterapia ha casi reemplazado a la cirugía.

El éxito en el tratamiento de estas lesiones depende de numerosos factores, además de la radio sensibilidad. El más importante de estos factores es la extensión del proceso y la precisión en el cálculo de la dosificación de las irradiaciones y su intensidad. En lo concerniente al último factor, es importante apuntar que la responsabilidad del radiólogo es mucho más grande, en nuestros días, que lo *que* fue en el pasado. En tanto que la radioterapia del cáncer se limitó a Las lesiones avanzadas y de por si consideradas de evolución hacia un desenlace fatal inevitable, el mínimo de preparación y experiencia podrían resultar solamente en que el enfermo recibiera menos de su dosis paliativa. Actualmente el radiólogo confronta un estado de casos diferentes, en presencia de ciertas lesiones de cáncer incipiente, que son curables por medio de radiaciones y también con la cirugía. Cuando uno fracasa en curar con radioterapia un carcinoma que principia, debe estar preparado para defender su posición. La responsabilidad es aún más grande en estos casos que en aquellos *que* les llegaban a los colegas de antaño para tratamiento, puramente paliativo, de casos avanzados. Varias son las preguntas que surgen a la vez. Se hizo una selección apropiada del caso para radioterapia, Se administró el tratamiento de acuerdo con la técnica más moderna y sirviéndose de los medios más eficaces de equipo. Fue la culpa de una irradiación incorrecta o fue debido a la extensión del proceso, o bien posiblemente a un muy elevado grado de malignidad del tumor.

La radioterapia en tratamiento del cáncer sólo puede practicarse eficazmente con la correlación íntima de diferentes departamentos en los que deben cooperar por lo menos el clínica, el anatomopatólogo y radiofisiología en relación con los tumores para una evaluación correcta y debida interpretación de los éxitos y fracasos.

TUMORES RADIORESISTENTES

Tumor radioresistentes es aquel que no puede esterilizarse sin causar daños serios y permanentes a las estructuras normales que se rodean. Así es que es evidente que radioresistencia no es necesariamente sinónimo de incurabilidad por medio de irradiaciones.