

# CARCINOGENESIS

## (En Dermatología)

Dr. Hernán Corrales Padilla(\*)

En lo que sigue pretendemos resumir de manera comprensible, las bases fundamentales de la carcinogénesis, con especial atención al campo dermatológico.

En relación a la hipótesis biológica de la carcinogénesis, ha sido interesante la teoría de la mutación y de la selección clonal (multiplicación asexual) propuesta por Macfarlane Burnet, con lo que se trata de explicar de las principales características de la neoplasia, cuales son su atribución en las diferentes edades y su poder destructor.

### VIRUS Y CARCINOGENESIS

Gross revisó en 1958 el problema de los virus cancerígenos que introdujo el término "transmisión vertical" para designar el paso de una generación de carcinógenos latentes, que requieren la presencia de agentes activadores, extrínsecos o intrínsecos, para iniciar el desarrollo del cáncer.

Aunque el número de virus conocidos que inducen tumores es grande en animales y humanos, no debemos aceptar la teoría del virus para todas las formas de cáncer. El fuerte soporte recibido en los últimos años por la teoría viral es debido a los siguientes estudios experimentales:

- 1°—La etiología viral de varios tumores malignos en animales ha sido claramente establecida.
  - 2°—Tumores benignos inducidos por virus en humanos se han conocido por algún tiempo. Ha habido progreso enorme en la microbiología y micromorfología de los organismos causales.
  - 3°—Se han aislado varios virus oncogénicos por medio del microscopio electrónico.
- P—Investigaciones en bacteriófagos han explicado el problema de la latencia en infecciones víricas. Se ha demostrado que virus latentes pueden convertirse en patogénicos por diversos estímulos, por ejemplo toxas carcinogénicas como Rayos X o ciertos carbohidratos.

---

profesor de Dermatología de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Jefe del Departamento de Dermatología. Hospital General de Tegucigalpa, Honduras.

5°—Se ha identificado transformaciones por ciertos virus. Así, por inoculación simultánea de, relativamente benignos, fibromavirus del conejo, junto con una suspensión de mixoma-virus de conejo inactivados por el calor, fue posible convertir el fibroma-virus inocuo en el mixoma-virus activo. Son posibles otras combinaciones(1).

Lesiones casi neoplásicas de la piel pueden resultar de irritación continua por dosis sub-patogénicas de ciertos agentes químicos así como por virus del tipo integrativo que se reproduce dentro de las células del huésped pero no llega a suficiente concentración para causar daño celular o destrucción. Agentes *del* último tipo son los que producen varias lesiones papilomatosas incluyendo las verrugas vulgares. Cuando las defensas triunfan, la lesión retrocede. De lo contrario el virus domina la inter-acción "virus agente" dando origen a lesiones proliferativas, que pueden caracterizarse [como neoplasias dependientes. Parece que el ácido nucleico del virus es el [principio activador de esta reacción proliferativa continua (2).

Se han visto muchas neoplasias virus dependientes transformarse repentinamente en cánceres autónomos muy malignos (3).

### CARCINOGENESIS QUÍMICA EN LA PIEL

También los agentes químicos y ambientales se han señalado como sospechosos de ejercer una acción cancerígena, tal los subproductos de la combustión del tabaco. Esta tesis de Dolí y otros autores la han terminado aceptando los fabricantes de cigarrillos, que han disminuido la cantidad de hidrocarburos sindicados como cancerígenos liberados por la combustión del tabaco.

La presencia de agentes similares en el aire de las ciudades ha hecho que se crea también que la contaminación atmosférica sea causa de cáncer. ^Algunos confieren poca importancia a esta teoría.

Se ha demostrado que se puede dividir la carcinogénesis de la piel en dos estadios: iniciación y promoción. Así un hidrocarburo policíclico puede iniciar la carcinogénesis y ser ésta completada por un agente promotor tal como el aceite de crotón.

No se ha encontrado una característica morfológica o bioquímica específica en este proceso. El microscopio electrónico revela ciertos hechos que pueden eventualmente correlacionarse con el proceso dinámico.

Se puede cambiar el número y tipo de tumores cutáneos por variación en el tratamiento. Pero el carácter biológico de los tumores inducidos variará también (4).

A continuación exponemos en forma resumida, en cuadros, los factores que favorecen el desarrollo del cáncer cutáneo;

**FACTORES QUE FAVORECEN EL DESARROLLO  
DEL CANCER, CUTANEO**

CIERTAS SUSTANCIAS Y CONDICIONES	<p>{ De ambiente y hábitos</p> <p>{ Ingestión de arsénico</p> <p>{ Exposición a { Alquitrán Antracén Aceite Asfalto, etc.</p>
	<p>{ Medicamentos</p> <p>{ Exposición a agentes carcinógenos, físicos y químicos { Rayos U. V. Rayos X-Radium Frío y calor (Cáncer Kaneri)</p>
XERODERMA PIGMENTOSUM	<p>{ Consanguinidad de los padres (sensibilidad congénita a rayos actínicos)</p> <p>{ Hay hiper x 2- globulinemia</p> <p>{ Disminución del glutathion</p>
IRRITACIONES POR	<p>{ Caries dentarias o mal disposición.</p> <p>{ fumado, lesiones sifiliticas de boca, etc.</p>
TRAUMAS	<p>{ Se basa en: La palabra del paciente,</p> <p>{ integridad del sitio antes del trauma.</p> <p>{ trauma suficientemente severo</p> <p>{ Tumor que sigue al trauma en pocos meses.</p>
DERMATOSIS PRECANCEROSOS	<p>{ Quemaduras, dermatitis actínica crónica</p> <p>{ Radiodermatitis y radiumdermatitis</p> <p>{ Xeroderma pigmentosum</p> <p>{ Queratosis (arsénico, actínica, Enfermedad de Darier)</p> <p>{ Epidermodisplasia verruciforme, leucoplasia</p> <p>{ Papiloma, cuerno cutáneo. Nevos (especialmente el conjuncional). Quistes, úlceras crónicas (crural, decúbito) fisuras crónicas y fístulas.</p> <p>{ Enfermedad de Paget. Enfermedad de Bowen</p> <p>{ Lupus vulgaris, lupus eritematoso, acrodermatitis crónica atroficans. Epidermolisis bulosa.</p> <p>{ Granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, sífilis, blastomycosis.</p> <p>{ Dermatitis ocupacionales (con preparaciones de metales, calor, luz, hollín, parafina, alquitrán, arsénico, anilina, etc.)</p>

2°—Han sido incontroladas "las cifras son de significación solamente en comparación con otras cifras".

3°—Dificultad de encontrar un control adecuado en estudios de esta naturaleza; por ejemplo, si el estudio se realiza en el trópico, la incidencia de cáncer en el grupo control, sería mucho más elevado. Igual ocurriría con un control de pacientes geriátricos. Diferencia notable habría también en grupos con predominio de negros o caucásicos.

#### DESARROLLO DE EPITELIOMAS CON DOSIS DE RADIACIÓN IONIZANTE POR DEBAJO DEL NIVEL DERMATOGENICO

Varios autores han enfatizado esta posibilidad. Se ha exagerado. Pruebas;

Sulzberger, **Baler** y Borota en 1000 pacientes tratados por eczema y acné de 5 a 25 años antes, no encontraron diferencia en incidencia de radiodermatitis y epitelomas con otro grupo de 1000 pacientes de  $\pm$ J i similar tratados por las mismas afecciones y al mismo tiempo, pero sin radioterapia.

De 513 pacientes con epitelomas al tiempo del examen sin radiodermatitis, Epstein obtuvo información de radioterapia previa en 319. Se expusieron 58 (18.2) previamente, de los cuales 25 (7.8%) recibieron tratamiento en las mismas áreas en que se desarrollaron epitelomas posteriormente.

El grupo control fue de 525 pacientes dermatológicos, arriba de los 50 años, sin epitelomas. Se obtuvo información de radioterapia en 353.91 (22.9%) recibieron tratamiento previo. 28(7.9%) tuvieron tratamiento en cara y manos que fueron las áreas estudiadas. Se ve claramente la similitud de las cifras en ambos grupos con y sin epitelomas.

#### HIPERPLASIA Y CÁNCER INDUCIDOS POR RAYOS ULTRAVIOLETA

En la oreja del ratón adulto una dosis de luz ultravioleta produce hiperplasia de la piel, activa pero transitoria. Dosis repetidas inducen cáncer.

La inducción de cáncer es un proceso acumulativo que principia <: ' la primera dosis de irradiación o poco después (7).

Muy poca radiación ultravioleta "cáncer productora" penetra debajo de la epidermis humana, en tanto que, buena cantidad alcanza la dermis del ratón. Correspondiendo a este hecho, los carcinomas epidérmicos predominan en las áreas expuestas de la piel humana, en tanto que los sarcomas predominan en la piel del ratón. En el ratón la relación sarcoma-carcinoma varía en diferentes intervalos de la dosis. Esto indica que la **carcinogénesis** en la epidermis y en la dermis son independientes.

La pie' del ratón que ha sido expuesta repetidamente a la luz ultravioleta, transmite mucho menos esta irradiación que lo que lo hace la pie normal no expuesta. Claramente se ve que esta disminución de la transmisión no se debe al aumento de la melanina, porque el experimento ha recaído en ratones albinos. Considera Blum (7), que probablemente se trate de aumento de la opacidad de la capa córnea como resultado del engrosamiento de ésta que es un magnífico absorbente de la luz ultravioleta.

Esto tiene mucha importancia porque se admite generalmente que la melanina presta la principal protección contra los rayos ultravioleta. La radiación eritematosa es absorbida fuertemente por el componente proteinico.

En el **III** Congreso Internacional de Bioquímica en Bruselas (1955) un grupo de investigadores de Checoslovaquia (8), demostró la prevalencia del ácido urocánico en el sudor humano, en contraste con otros **fluidos** del cuerpo y especularon que este compuesto podría jugar algún papel en la protección contra 300 Mu de radiación. Encontraron que la concentración de ácido urocánico en la piel normal es de 40 a 110 por  $\text{mi.}^2$  y que un significativo aumento de 1500 Mu las absorbía éste. Everett y Colaboradores (9) han demostrado la protección del eritema conferida por 5% de ácido urocánico aplicado a la piel humana expuesta a la luz solar y han demostrado también la presencia de ácido urocánico en la epidermis humana y su papel en la absorción de la luz ultravioleta. Concluyen que el ácido urocánico es principal factor protector de la epidermis contra los rayos del sol.

### **PREVENCIÓN DE LA CARCIÑOGENESIS POR RAYOS ULTRAVIOLETA**

Una serie de experimentos prueba que la administración oral de agentes antimaláricos, decrece la incidencia de carcinomas producidos experimentalmente por irradiación con luz ultravioleta de longitud de onda carcinogénica en ratones albinos. Un estudio doble ciego en voluntarios tomó 200 individuos, propensos a cáncer y a la mitad se le administró 250 mgs. de cloroquina al día.

Algunos han durado tres años en observación: los pacientes que tomaron cloroquina por un año, desarrollaron menos de la mitad de nuevos cánceres que el grupo control, que tomó placebos.

### **FACTOR MESODERMICO EN CARCIÑOGENESIS CUTÁNEA**

Hay razones para aceptar que el medio ambiente constituido por el tejido conectivo determina la naturaleza de la respuesta de la célula epitelial.

Experimentos con heridas cicatrizantes y autotransplantes de grupos de células epiteliales de un sitio a otro, revelan que la célula epitelial, en respuestas a las fuerzas ambientales puede cambiar, su actividad mitótica y sus productos de síntesis citoplasmáticos (11). La célula bajo cierta circunstancia produce primeramente fibras proteínicas del pelo, bajo otras circunstancias produce proteínas de epidermis o mucosas, bajo otras, sintetiza proteínas de leche o secreción apocrina, en tanto que bajo otras circunstancias, produce primordialmente material sebáceo. Es importantísimo advertir que una sola célula posee todas estas capacidades y que su lecho conectivo de sostén, determina que capacidad manifestará.

El mecanismo de síntesis para cada producto reside en la célula y es activado o inactivado por impulsos provenientes del medio ambiente en que se ubica la célula.

En el cáncer de la piel, las alteraciones de las células epidérmicas parecen iniciadas por cambios en las dermis. Billinham y Col. (12) demostraron hace varios años que la epidermis del ratón desarrolla cáncer pin-

tándola repetidamente con metilcolantreno y que vuelve a la normalidad por traspaso autólogo a dermis que no ha sido expuesta al carcinógeno y que la epidermis normal se volvió cancerosa por traspaso a dermis de piel pintada previamente con el carcinógeno. De ésto se pueden inferir dos cosas: que las influencias directrices normales del corion se ha perdido dejando a las células epidérmicas comportándose autónomamente o que nuevas influencias del corion así alterado dirigen las células epidérmicas hacia la anormalidad.

Las células del carcinoma basocelular pueden caracterizarse, dice Van Scott (13) por una pérdida o reducción de capacidad para producir queratina. Zelickson por otra parte, ha anotado la ausencia o distorsión de las tonofibrillas en las células de tumores basocelulares. Por lo demás conservan su normalidad. Por autotrasplante a sitios de piel no interesada por el cáncer, Van Scott, ha observado que el tumor trasplantado, puede reempezar la capacidad de queratinización y postula que, conocer la naturaleza de la influencia del tejido conectivo que mantiene el mecanismo normal de queratinización en las células epidérmicas, parece ser un importante paso para comprender la carcinogénesis epidérmica.

## OTROS FACTORES

Estos agentes cancerígenos ejercen, de alguna manera, una aditiva sobre la célula; otros autores, por otra parte, han formulado: - concepto de un efecto de sustracción o teoría de la "supresión" de Potter, la cual supone que el bloqueo o supresión de un proceso catabólico normal pondría en marcha una forma de biosíntesis que conduciría a la malignidad. Esta clase de competencia enzimática fundamenta la aplicación terapéutica de antimetabolitos.

En unos cuantos casos raros, los factores genéticos se han revelado abrumadoramente importantes. La secreción hormonal es otro factor muy importante. Las mujeres con cáncer mamario con una secreción urinaria de etiocolanona inferior a la normal, tienen pocas posibilidades de sanar. Una conclusión práctica que podría extraerse de esto sería que detorgando tal secreción antes de que el cáncer se desarrolle, se podría seleccionar mujeres que presenten riesgo elevado de contraer cáncer mamario y tratarlas profilácticamente. Este tratamiento, se ha dicho, podría consistir en la inducción de la menopausia o en la administración de dosis preventivas de andrógenos.

El desarrollo del cáncer experimental se acelera por inyección de hormona estrogénica. No todas las cepas de ratones son afectadas igualmente; algunas son más resistentes al carcinógeno, lo cual ilustra la influencia de la herencia.

Trabajos en el campo de la inmunización anticáncer se realizan en nuestros días (10). Se supone que el encuentro antígeno anticuerpo bloquea un supuesto factor llamado "factor de diferenciación", el cual en condiciones normales promovería la diferenciación o la multiplicación de la célula.

En comprensible relación con algunos de los conceptos anotados arriba, se llega a consignar los trabajos actuales sobre quimioterapia en los cutáneos, en lo cual nosotros estamos realizando modesta labor.

En relación a tumores malignos, el concepto de quimioterapia se refiere al uso de sustancias que poseen efecto tóxico o inhibidor del crecimiento de las células neoplásicas, produciendo poco o ningún daño al resto del organismo.

Los agentes quimioterápicos se dividen en dos grupos: Citotóxicos y citostáticos. Los primeros desarrollan acción semejante a la de las radiaciones ionizantes; los segundos son antimitóticos y antimetabolitos.

Los antimitóticos parece que tienen capacidad para fijar grupos SH, e inhiben la retracción del uso de la célula en mitosis, obstaculizando en elevadas concentraciones, la síntesis del ácido desoxirribonucleico.

Los antimetabolitos, merced a particulares reacciones metabólicas, dañan las células, realizando una inhibición por mecanismo competitivo.

He utilizado Methotrexate, Synkavit, Demecolcine (Colcemid) y Podofilina en un reducido grupo de epitelomas baso y espinocelulares, con resultados similares a los de otros autores (14, 15, 16, 17, 18, 19).

## R E S U M E N

Se resumen las nociones fundamentales sobre carcinogénesis, con atención especial al campo dermatológico.

Se expone lo esencial, para orientar, de los temas, virus y carcinogénesis, carcinogénesis química en la piel, factores que favorecen al desarrollo del cáncer cutáneo.

Se analiza con base en estadísticas de autores reconocidos, la acción carcinogénica de la radiación X y el desarrollo de epitelomas con dosis de radiación ionizante por debajo del nivel dermatogénico.

La hiperplasia y el cáncer inducidos por rayos ultravioleta, son analizados a la luz de recientes experimentos; asimismo se consignan algunos resultados obtenidos en la prevención de la carcinogénesis por los rayos ultravioleta.

Finalmente se consignan las ideas de Billingham, Van Scott y otros, relativas al papel que desempeña el medio ambiente, constituido por el tejido conectivo, en la naturaleza de la respuesta de la célula epitelial y, en comprensible relación con algunos de los hechos consignados, se comenta sobre quimioterapia en los epitelomas cutáneos, campo sobre el cual estamos realizando una pequeña labor.

## B I B L I O G R A F Í A

- 1.—Naseman, T. H.: Virus and carcinogenesis. Volumen I Proceedings of the XII International Congress of Dermatology. Excerpta Medica Foundation. New York 1962 pp. 277.
- 2.—Bryan, W R.: Virus Carcinogenesis. Volumen IV Proceedings of Fourth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability. Jerzy Neyman ed. University of California Press, Berkeley and Los Angeles. 1961 pp. 123.
- 3.—Bryan, W. R.: Viruses and Carcinogenesis. Volume I Proceedings of the XII International Congress of Dermatology. Excerpta Medica Foundation. New York. 1962 pp. 271.
- 4.—Nakai, T., Shubik, P., and Feldman, R.: Exp. Cell Res., 27: 608. 1962.
- 5.—Andrews, G. C, Domonkos. A. N.: Diseases of the Skin, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1963 pp. 561.
- 6.—Epstein, E.: "Dermatologic Radiotherapy 1965". Arch. Derm. 92: 307. 1965.
- 7.—Blum, H. F.: Carcinogenesis by Ultraviolet light. Princeton University Press. 1959.
- 8.—Zenisek, A.; Kral. J. A., and Hais, I. M.: Urocanic Imidozoleacrylic acid in Perspiration and its action on Human skins, Ind. Parfum. 12: 75, 1957.
- 9.—Everett, M. A. and Anglin, J. H. Ultraviolet Induced Biochemical alterations in skin. Arch. Derm. 84: 717. 1961.
- 10.—Clark R., Cumley, R. Year Book of Cáncer, series 1961-1962. Year, Book Medical Publishers, Chicago, 1962 pp. 527.
- 11.—Van Scott, E. I. and R. P. Reinertson: J. Invest. Dermat., 36: 109. 1961
- 12.—Billingham, R. E. and Willys, K. S.: Mesodermal factors in Maturation and proliferation of epidermis. Volume I Proceeding of the XII International Congress of Dermatology. Excerpta Medica Foundation. New York. 1962, pp. 257.
- 13.—Van Scott, E. J.: Mesodermal factors in skin Carcinogenesis Volume I Proceedings of the XII International Congress of Dermatología excerpta Medica Foundation. New York. 1962, pp. 262.
- 14.—Belisario, J. C.: Quimiochirurgie du cáncer de la peau. Ann. Derm. Syph, 88: 613. 1961.
- 15.—Kern, J. B. and Fanger, H.: Podophyllin in the Treatment of Cutaneous carcinomas. Arch. Derm. Syph., 62: 528, 1950.
- 16.—Van Scott, E. J. et als. Effects of methotrexato on basal-cell carcinoma. Arch. Derm. Syph. 82: 762, 1960.
- 17.—Saúl, A. y Luna, R.: Quimioterapia de los Epiteliomas Cutáneo? Derm. Iber. Lat. Americana, 7: 171, 1965.
- 18.—Cottini, B. G.: La Utilización de antimitóticos en Dermovenereología. La Prensa Médica (Argentina) N° del Cincuentenario. 1964.
- 19.—Belisario, J. C: L' action Anticancereuse locale d' un derivé de la Colchicine. Presse Med., 71 (21): 1111, 1963.