

Cuadernos de Oncología Molecular

Fascículo 4

**Cinética de Tumores y
Vías de Transducción**

Tomás Koltai

Larry Fliegel



LIBROMEDPANAMÁ

AUTORES

Dr. Tomás Koltai

Centro de Investigación Oncológica
Buenos Aires, Argentina

Larry Fliegel, PhD

Profesor y Presidente Asociado,
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina y Odontología
Universidad de Alberta
Edmonton, Alberta, Canadá

PREFACIO

En este camino que hemos emprendido para entender la biología del cáncer, para el cuarto cuaderno desarrollaremos dos de los elementos clave del proceso maligno: la velocidad de crecimiento tumoral (parte 1) y las vías de señales y su transmisión dentro de la célula (parte 2).

En el cuaderno anterior (cuaderno 3), Hanahan y Weinberg incluyeron tres características de los tumores malignos vinculadas directamente con el crecimiento:

1. sostenimiento de señales proliferativas,
2. resistencia a la muerte celular, y
3. evasión a los supresores del crecimiento

El conjunto de estas características tiene un fin primordial consistente en la proliferación y el crecimiento.

En este cuaderno se analizará la velocidad del crecimiento tumoral, un parámetro fundamental que aporta mucha información al médico tratante y que, sin embargo, rara vez es utilizado en la clínica. ¿Es importante conocer la velocidad del crecimiento tumoral?

En lugar de contestar la pregunta, vamos a dar tres ejemplos prácticos que le permitirán al lector obtener sus propias conclusiones.

Un paciente de 82 años se presenta con un cáncer de próstata de 1 cm. de diámetro y, en un control realizado a los cuarenta y cinco días, determinamos que el mismo ha crecido algo. Utilizando las fórmulas ad hoc, llegamos a la conclusión que ese cáncer requiere 22 meses para duplicar su volumen. ¿Corresponde intervenir quirúrgicamente al paciente?

Algunos dirán que sí, otros que no. Otros dirán que una radioterapia bien realizada será suficiente, y habrá quienes restrinjan el tratamiento a una castración química o inclusive ningún tratamiento. No entraremos en esta discusión terapéutica. Pero si el tumor duplica su volumen en 45 días, estamos frente a un proceso maligno que no deja alternativas; el tumor se debe tratar inmediatamente y en forma enérgica. Por lo tanto, determinar la velocidad de crecimiento de un tumor no es un estudio puramente académico, sino que tiene implicancias terapéuticas directas. Por supuesto, el caso del cáncer de próstata representa una situación muy particular que no es aplicable a un tumor de pulmón o mama.

Otro ejemplo sería el de un paciente con una imagen numular sospechosa única en pulmón de 1 cm. que no capta la 2-deoxiglucosa marcada radioactivamente en el PET. Si a los treinta días repetimos el estudio de imágenes y el tamaño no ha variado, ¿cuál sería la conducta correcta? Aquí también habría discusiones terapéuticas. Nosotros nos inclinaríamos por esperar un breve tiempo adicional y repetir los estudios de imagen, antes de definir una conducta.

Las modalidades del crecimiento tumoral tienen importancia para un grupo restringido de tumores (como los ejemplos que hemos dado) y no pueden ni deben generalizarse.

El tercer ejemplo abarca una situación diferente. Un paciente con un cáncer inoperable de páncreas es tratado con gemcitabina. Antes del tratamiento, el tumor duplicaba su volumen cada 45 días y con el tratamiento el tumor siguió creciendo, pero requería 140 días para duplicar su volumen. A los efectos prácticos se consideraría que no hay respuesta al tratamiento, ya que no redujo el volumen ni detuvo el crecimiento. La consecuencia sería interrumpir el tratamiento. Sin embargo, lo hizo mucho más lento. Dadas las pocas opciones terapéuticas existentes para el tratamiento del cáncer de páncreas, nosotros creemos que estaría justificado continuar con el mismo.

Estos son los temas que se debatirán en la primera parte de este cuaderno. En la segunda parte discutiremos las vías de transducción.

Lo que sucede fuera de la célula necesita ser conocido dentro de la misma para poder elaborar una respuesta a la misma. Tanto la célula normal como la célula maligna usan los mismos métodos para transmitir esa información; esto no difiere entre unas y otras. Sin embargo, hay una diferencia fundamental entre ambas, y esta diferencia es la que estudiaremos en detalle en este fascículo. En la célula normal, estas vías están celosamente reguladas; en cambio, en las malignas, muchas de estas vías se encuentran desreguladas. La desregulación de vías tales como las proliferativas, anti-apoptóticas, metabólicas, migratorias, etc., son las que permiten al cáncer proliferar en forma desmedida, invadir tejidos vecinos, metastatizar y adaptarse a un medio ambiente sumamente desfavorable.

Las cadenas de moléculas que transmiten señales dentro de una célula se conocen como vías de transducción de señales intracelulares. Aquí veremos las características generales de las vías de transducción de señales intracelulares, así como algunos mecanismos de transmisión comúnmente utilizados en estas vías.

CONTENIDO

	<i>Pag.</i>
Primera Parte: Crecimiento de los Tumores y Cinética del Crecimiento Celular	1
Introducción	1
Crecimiento gompertziano de tumores	10
Cinética celular y radioterapia	13
Cinética celular en la evaluación de la respuesta al tratamiento	13
Supervivencia global y oncología molecular	16
Cinética del cáncer: teoría de la mantención de una alta carga tumoral	16
PSA como guía para evaluar el crecimiento del cáncer de próstata	17
Cinética de la destrucción de células tumorales con quimioterapia	19
Tratamiento metronómico (MT) versus tratamiento a dosis máxima tolerada (MTD)	23
Preguntas de Opción Múltiple	25
 Segunda Parte: Transducción de Señales Celulares y Vías de Transducción	 31
Introducción	33
Mensajeros y receptores	36
Receptores intracelulares	40
Fosforilación	44
Segundos mensajeros	53
Comunicación entre distintas vías	54
Inhibidores de la vía EGFR-MAPKkinasa	57
Principales proteínas de la cadena RAS-MAPKinasas	57
Activación de RAS	59
Desactivación de RAS	60
Activación de RAF	60
El protooncogen B-RAF	63
Iones calcio como segundo mensajero de una vía protumoral	64
AMP cíclico (cAMP) como segundo mensajero	68
Importancia de cAMP como segundo mensajero	69

	<i>Pag.</i>
Vía de la cAMP-Proteinkinasa A en cáncer	69
Inositol fosfatos como segundos mensajeros	69
ROS como segundos mensajeros	73
Esfingosina-1-fosfato (S1P)	74
VÍAS DE TRANSDUCCIÓN PRO-TUMORALES	75
PASOS DE UNA VÍA PROLIFERATIVA COMO EJEMPLO	77
Efectos de la activación de la vía EGF-EGFR	82
Inhibidores de la vía EGF-EGFR	82
HER2/Neu (Human epidermal growth factor 2)	85
La vía PI3K-AKT	87
Preguntas de Opción Múltiple	90

Cuadernos de Oncología Molecular

Fascículo 4

Cinética de Tumores y Vías de Transducción

Primera Parte

Crecimiento de los Tumores y Cinética del Crecimiento Celular

Tomás Koltai
Larry Fliegel

Introducción

Los tumores malignos crecen, esta es la característica principal del cáncer; y el producto de este crecimiento es precisamente el bulto que forman, que fue llamado tumor. El diccionario lo define como una masa de células transformadas, con propagación y crecimiento anormal de un tejido u organismo debido a la proliferación celular.

Medir la velocidad de crecimiento da una idea aproximada pero confiable de cuán maligno es un tumor. Un método sencillo para conocer la velocidad de crecimiento consiste en calcular el tiempo necesario para la duplicación del volumen tumoral. Éste consiste en dos mediciones sucesivas del tamaño del tumor con una tomografía computarizada o una resonancia magnética. Los estudios de ultrasonido también pueden servir para este propósito. La radiología convencional puede dar una idea general, pero no es lo suficientemente precisa. **Figura 1.**

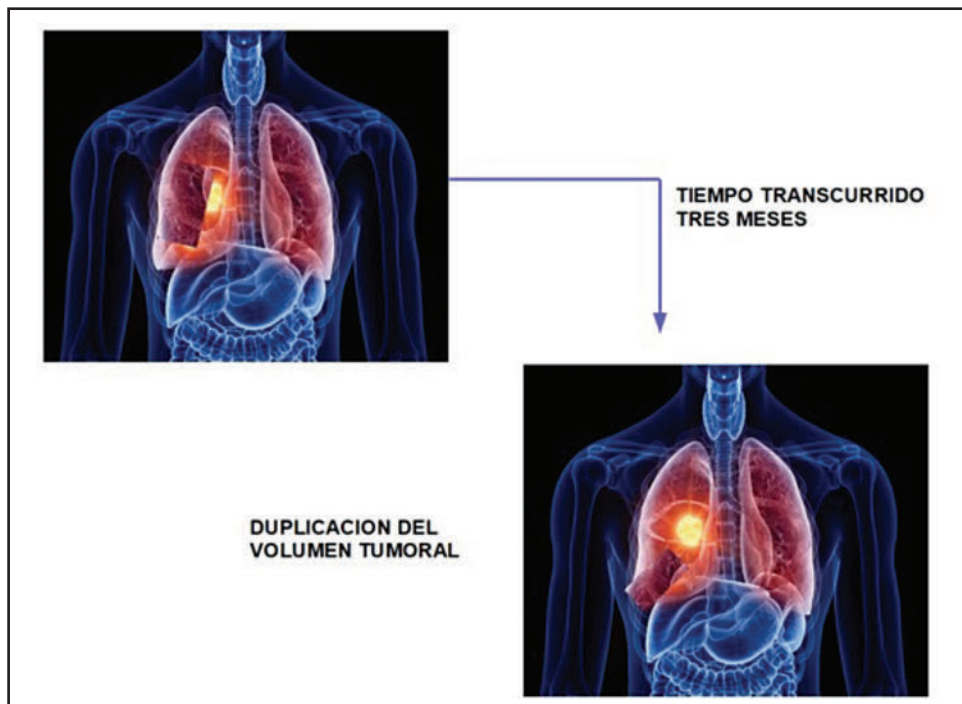


Figura 1. *El tumor ha duplicado su volumen en tres meses.*

Determinar la velocidad de crecimiento es un método útil para medir la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, es un recurso interesante para la toma de decisiones terapéuticas. En ciertos casos, el crecimiento de un tumor puede ser tan lento que no requiere terapia; por ejemplo, algunos cánceres de próstata en personas muy ancianas. Sin embargo, las dinámicas de crecimiento siguen siendo objeto de cierta controversia porque no son completamente exponenciales como la intuición nos haría creer. Los tumores que alcanzan un gran tamaño suelen tender a disminuir su velocidad de crecimiento, aunque esto no puede considerarse una regla universal. El tiempo de duplicación del tumor es particularmente útil para evaluar la eficacia de nuevos fármacos quimioterapéuticos.

Desde los primeros días de la investigación del cáncer, el tema principal que atrajo la atención de los científicos fue la razón del crecimiento del cáncer. La segunda cuestión era cómo crecen, es decir, el patrón de crecimiento. Actualmente, tenemos una idea bastante buena de estos patrones, pero aún quedan muchas preguntas sin respuesta. Por ejemplo, no sabemos si existe una relación entre el patrón de crecimiento y la metástasis de tumores sólidos. También ignoramos si los patrones de crecimiento están relacionados con una mutación específica o con una vía alterada específica.

La cinética del crecimiento celular es el estudio del crecimiento y la división celular. Éste ha llevado a una comprensión de cómo y cuándo las células cancerosas aumentan su número y la velocidad a la que esto sucede. La cinética celular también ha sido útil en el desarrollo de métodos quimioterapéuticos: la forma y momento de administrar las drogas. La base de la cinética celular es la característica común de los tumores, su crecimiento positivo e incontrolado. Este proceso de crecimiento puede explicarse por algunos parámetros como el tiempo de duplicación de volumen. Este es el tiempo que tarda un tumor en duplicar su volumen. Sería lógico que cuanto más desarrollado esté el tumor, más rápido crezca; pero esto no es así. Se ha descubierto que cuanto más antigua es la población celular, más lento se vuelve el tiempo de duplicación.

El crecimiento tumoral implica que una célula pasa por el ciclo celular y da como resultado dos células hijas. Si esto sucede en un intervalo regular y todas las células se replican en intervalos similares, el crecimiento sería exponencial. Sin embargo, los intervalos de replicación pueden ser diferentes y entonces el crecimiento no seguiría un aumento geométrico.

La tasa de crecimiento de un tumor depende principalmente de¹:

1. duración del ciclo celular, que en general es constante;
2. proporción de células en proliferación (fracción de crecimiento), y
3. cantidad de muerte celular.

En 1961, Mordecai Schwartz² introdujo un método matemático para calcular los tiempos de duplicación de tumores, asumiendo un crecimiento tumoral exponencial. Se basó en las diferencias en los diámetros de los tumores entre dos mediciones seriadas utilizando imágenes radiológicas. Este método tiene algunas limitaciones, por

ejemplo, es inexacto cuando el cambio es muy pequeño o la medición es difícil de lograr. La tomografía computarizada ha mejorado la calidad de la medición, por lo que la última limitación ya no es importante.

Tiempo de duplicación del volumen tumoral (TVDT)

El tiempo de duplicación (DT) se usa ampliamente para la cuantificación de la tasa de crecimiento tumoral. DT generalmente se determina a partir de dos estimaciones de volumen con intervalos de tiempo de medición, y establece el tiempo que lleva duplicar el volumen de un tumor. Desafortunadamente, hay muchas publicaciones con resultados muy diferentes. Por lo tanto, la información recopilada al respecto debe ser considerada con cierto escepticismo. Examinemos algunos ejemplos.

Tiempo de duplicación del volumen del cáncer mamario medido por ecografía³

Cáncer de mama ER positivo:	241 ± 166 días
Cáncer de mama HER2 positivo:	162 ± 60 días
Cáncer de mama triple negativo:	103 ± 43 días

Si bien, estos datos pueden ser inexactos y la variabilidad es bastante importante, nos permiten ver que los tumores hormono-dependientes (ER positivos) crecen a una velocidad inferior que los HER2 positivos, y estos a su vez son más lentos que los tumores triple negativos.

Otros tumores: tiempo promedio de duplicación del volumen tumoral

Hepatocarcinoma pobremente diferenciado ⁴	20-78 días
Hepatocarcinoma ⁵	70 días
Cáncer de pulmón en estadio I antes del tratamiento ⁶	180 días
Carcinoma de células escamosas de pulmón	115 días
Adenocarcinoma de pulmón	222 días
Carcinoma de células grandes de pulmón	67 días
Carcinoma de células pequeñas de pulmón ⁷	86 días
Metástasis pulmonar de diferente origen ⁸	118 ± 134
Adenocarcinoma de páncreas no tratado ⁹	144 días