

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

MECANISMOS DE ACCION DE LA QUIMIOTERAPIA DEL CANCER *

GERMÁN GARCÍA ‡

Se muestra cómo la quimioterapia, que hasta ahora había constituido una técnica terapéutica empírica y poco razonada, está pasando gradualmente a un método cuya meta es la comprensión del mecanismo fisiológico de acción de cada droga.

Este estudio del mecanismo de cada sustancia implica la comprensión de cómo cada agente actúa sobre la célula y en especial, sobre la síntesis de proteínas y del ADN.

Se describen los diversos medicamentos quimioterápicos, su mecanismo de acción en la forma antes dicha y su modo de administración según el ciclo de reproducción celular.

Son también mencionadas las sustancias quimioterápicas que actúan sobre cada enfermedad neoplásica o sendoneoplásica, llegando a lo que Mathé denomina "investigación operacional", que comprende la combinación de la quimioterapia y su efecto secuencial o simultáneo con la

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina celebrada el 14 de julio de 1971.

‡ Académico numerario. Hospital de la Mujer y Hospital Español de México.

cirugía o la radioterapia, así como el ritmo con que aquélla debe aplicarse.

También son mencionadas las mezclas de agentes quimioterápicos y en especial las que actúan de una manera más eficaz con cada una de las sustancias que aisladamente componen la mezcla.

Esto conduciría a la llamada "investigación operacional y estratégica", bien distinta del empirismo en que actualmente actúa la quimioterapia, y por tanto, a una aplicación de ésta, más racional y comprensiva.

Existen dos modos de abordar la quimioterapia del cáncer:

El primero y más antiguo es el de buscar un poco a ciegas (quizá bajo la guía de conocimientos quimiobiológicos) el "remedio milagro" que curaría el o los cánceres.

Este procedimiento no parece conducir a la solución del problema.

Otro método es el denominado por Mathé "investigación operacional", en el cual la quimioterapia actuaría secuencial o simultáneamente con la cirugía o la radioterapia¹ (cuadro 1).

Según el mencionado autor, es preciso concluir con el primer procedimiento, que a nada conduciría. Sólo en el caso de la asparaginasa existe una especificidad de acción sobre la célula neoplásica. En las restantes investigaciones de este método los trasplantes *in vivo* producirían modificaciones que restan valor al procedimiento.

En la quimioterapia moderna se tiene en cuenta sobre todo que no exista nocividad para el huésped (cuadro 2); se trataría de una "investigación operacional y estratégica", en la cual caminarían de la mano la farmacología experimental y la farmacología clínica.

Para la mayoría de las drogas utilizadas en la quimioterapia del cáncer tan

sólo se produce la destrucción de un porcentaje de la población neoplásica, quedando siempre viva y activa una fracción residual.

Esto lleva como consecuencia el que sea fundamental el conocimiento de la cuantía de esta fracción residual.

Se considera actualmente, por otra parte, que la misma dosis total de una droga quimioterápica no ejerce el mismo efecto

Cuadro 1 Resumen de las diferentes estrategias utilizadas en quimioterapia

-
- A. El tumor es quizá operable
 - 1. Quimioterapia preoperatoria
Metotrexate — ácido fólico
 - 2. Quimioterapia postoperatoria o postradioterápica
Teniendo en cuenta los mecanismos de defensa inmunológica
Información obtenida durante 5 años de supervivencia
 - 3. ¿Quimioterapia preoperatoria o preirradiación?
 - B. El tumor es quizá inoperable y no curable mediante irradiación, si bien no aparece diseminado
 - 1. Cirugía o radioterapia para reducir el número de células tumorales encomendadas a la quimioterapia
(¿Existe disminución de los mecanismos de defensa a través de esta reducción?)
 - 2. Quimioterapia antes de la operación o irradiación
 - C. La neoplasia aparece diseminada
Quimioterapia
-

Cuadro 2 Efecto producido por la combinación de agentes

Prednisona (40 mg./m ² /día)	Enfermedad de Hodgkin	Negativo
	Leucemia linfoblástica aguda	Negativo
	Tumores sólidos	Negativo
Imuran	Leucemia linfoblástica aguda	Negativo
Ciclofosfamida (Administración diaria)	Leucemia linfoblástica aguda	Negativo
Rubidomicina (2 inyecciones semanales) (dosis no gravemente aplásica)	Enfermedad de Hodgkin	Ningún efecto
	Leucemia linfoblástica aguda	Ningún efecto
Combinación de: Vincalculo- blastina Metotrexate Ciclofosfa- mida (Administración semanal)	Tumores sólidos	Ningún efecto

si es administrada en pequeñas dosis, continua o intermitentemente, en dosis masivas.

Así por ejemplo, la ciclofosfamida, la 6-mercaptopurina o la vincristina administradas tempranamente en dosis únicas son más efectivas que dadas continuamente.

Lo contrario ocurre con el metotrexate, donde el efecto de una única dosis masiva es igual o mayor que el producido cuando el fármaco es administrado en pequeñas dosis fraccionadas.

Según lo expuesto, existirían tres tipos de sustancias quimioterápicas:

1. Una primera, que comprende las radiaciones ionizantes y la metil-bis (β -cloroetilamina) donde la acción de estos agentes es indiferente al momento de reproducción celular.

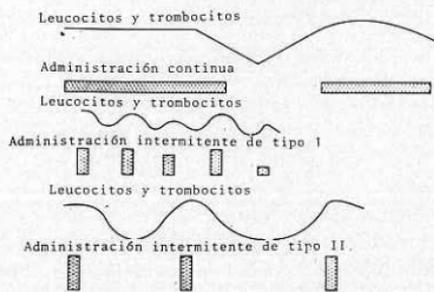
2. Los compuestos incluidos en esta segunda clase son: el 5-fluoruracilo, la actinomicina D, la ciclofosfamida y el melfalan; estas sustancias actúan durante todas las fases del ciclo celular y no en las células que se encuentran en el intervalo G₀.

3. El tercer grupo incluye la vinblastina, la vincristina, el metotrexate y el arabinósido de la citosina; estas sustancias actúan tan sólo en un determinado momento del ciclo celular, siendo inactivas en las demás fases y en el intervalo G₀.

Todo lo expuesto establece una fuerte lógica en los mecanismos de acción de los agentes quimioterápicos, así como una indicación para cuál de ellos será más apropiado en cada afección neoplásica, como se verá más adelante ² (cuadro 3).

Cuadro 3 Enumeración de diversos agentes quimioterápicos y de las afecciones para las que se muestra la máxima eficacia

Clase de producto	Ejemplos	Tumores contra los cuales la droga es más efectiva
Antifólicos	Metotrexate	Leucemia aguda Coriocarcinoma
Antipurinas + Pirimidinas	6-Mercaptopurina 5-Fluoruracilo	Leucemia aguda Carcinoma mamario
Agentes alquilantes	Melfalan, Endoxan E 39, Tio-tepa, Mileran	Mieloma múltiple Linfomas y leucemias
Hormonas	Estrógenos Andrógenos	Carcinomas hormonodependientes
Esteroides	Corticosteroides	Leucemias y linfomas Carcinoma mamario
Antibióticos	Actinomicina Rubidomicina Mitomicina	Tumor de Wilms Leucemias y linfomas
Extractos vegetales	Vincalculo- blastina Vincristina Colchicina	Enfermedad de Hodgkin Sarcoma de células reticulares



1 Métodos de administrar una droga quimioterápica.

El más claro indicio del estado de la reserva de las células estaminales es el número de neutrófilos en la sangre circulante y el de plaquetas. Nunca debe administrarse quimioterapia si los valores de estos dos tipos de células no son normales.

Es pues recomendable que se utilicen dos tipos de administración de la quimioterapia, según que la droga tenga o no acción sobre las células en el momento G_0 o no ¹ (fig. 1).

Si la droga actúa sobre las células en el intervalo G_0 , deberán administrarse de manera continua, sirviendo de índice para su administración tanto el tumor como la cuantía de neutrófilos y plaquetas.

Cuando el producto no actúa sobre las células en la fase G_0 es más efectivo usarlo intermitentemente en dosis elevadas. Lo mismo que ocurre con las células estaminales es aplicable a las células inmunocompetentes.

La respuesta inmunológica ha sido estudiada siguiendo el efecto de las siguientes drogas: prednisona, 6-mercaptopurina y ciclofosfamida. Todas ellas tienen efecto inmunodepresor.

Es pues importante el estudio de la droga aplicada sobre el estado immuno-

lógico del paciente, ya que si éste está deprimido, el efecto puede ser muy desfavorable e incluso fatal.

Los estudios de Holland ² se refieren a la diferencia de efecto, según que el producto sea administrado en forma intermitente o continua.

Las investigaciones de Mathé ¹ han conducido a la conclusión, en general, de que el riesgo de la inmunodepresión es mucho mayor cuando el producto se administra en forma continua que cuando se hace intermitentemente.

Existe una serie de pruebas, en el estudio de la respuesta inmune realizado antes de la quimioterapia y su investigación durante y después de la misma. Las pruebas para la exploración de rutina utilizadas por el autor mencionado se consiguen en el cuadro 4.

En este aspecto, es fundamental la idea de utilizar combinación de drogas en diversas fases sucesivas que no afecten las células estaminales mieloides y las inmunocompetentes, pero no tiene sentido fisiológico alguno utilizar mezclas suponiendo tan sólo que los efectos de las mismas han de ser mayores que los pro-

Cuadro 4 Exploración inmunológica de rutina

A. Respuestas celulares

1. Respuesta a BCG, estreptoquinasa y candidina
2. Nivel de los linfocitos circulantes/mm³
3. Nivel de la transformación de los linfocitos *in vitro*
 - a) En presencia de BCG
 - b) En presencia de PHA
4. Nivel de las células hiperbasófilas circulantes

B. Respuestas humorales

1. Nivel de inmunoglobulinas
2. Anticuerpos de células rojas anticarnero

ducidos cuando son utilizadas aisladamente.

Una de las pruebas utilizadas para investigar el estado inmunológico es la respuesta del huésped al BCG, seguidas semanalmente por diversas quimioterapias y por variados modos de administración. Así por ejemplo Frei y Freireich ⁴ utilizaron cortisona y 6-mercaptopurina en el tratamiento de la leucemia linfoblástica. Teóricamente, la combinación de ambas drogas debería ser expresada según una fórmula que expresa que la prednisona produce 57 por ciento de curaciones, en tanto que la 6-mercaptopurina por sí sola únicamente proporciona 27 por ciento.

La fórmula que daría el efecto total de acuerdo a estas cifras sería, según estos autores:

$$57\% + 27 \frac{100 - 57}{100\%} = 57\% + 11.6\% = 69\%$$

en tanto que el ensayo clínico práctico de esta combinación induce el 82 por ciento.

Otra idea actual que debe tenerse en cuenta en la quimioterapia moderna, es que todas las variedades de cáncer pueden ser tratadas por el mismo agente quimioterápico.

En este aspecto, el parámetro que define una de las características fundamentales para el estudio de la respuesta, es el tiempo de duplicación del tumor (TD). Cuando el tiempo de duplicación es corto, el agente debe ser administrado a altas dosis para conseguir una concentración total en las células sensibles, ya que siendo el TD corto, la materia de las células tumorales sería sensible al producto quimioterápico.

El metotrexate representa un ejemplo de este hecho, administrando 75 mg./m²

cada 8 horas, siendo la dosis total de 6 a 8 dosis.

La toxicidad del producto es balanceada mediante 16 inyecciones de ácido fólico administradas durante las 8 horas que siguen a la última dosis de metotrexate.

Son ejemplo de este tipo de tumores y de acción quimioterápica, la leucemia linfoblástica aguda y diversos tumores sólidos, todos ellos pertenecientes al grupo de TD corto. Es importante administrar las drogas que actúan durante el "ciclo" o en un segmento específico de la interfase del mismo, para no afectar las células estaminales en G₀ mediante dosis altas para obtener una concentración letal en las células sensibles, ya que cuando el TD es corto muchas de las células tumorales serán sensibles a la droga. Cuando el tiempo de duplicación es largo, representa un riesgo someter al enfermo a quimioterapia intensiva. Aquí la administración quimioterápica debe ser extendida a un largo tiempo para reducir el volumen tumoral a un mínimo.

Bajo este criterio hay que considerar la cinética celular, ya que la reducción de la masa tumoral es distinta en los cánceres indiferenciados, comparada con los cánceres diferenciados. Cuando las células son diferenciadas y no se encuentran en estado de división, tan sólo una pequeña población de las células tumorales están en momento de división, siendo únicamente entonces la fase en la cual la quimioterapia actúa.

Cuando por el contrario, el porcentaje de células que se encuentran en estado de división es alto, incluso siendo la quimioterapia eficaz, no se manifiesta en una acción definida hasta que estas células diferenciadas cambian su estado vital.

En lo que concierne al concepto de *resistencia*, una idea clásica es la de que esta resistencia se debe a que la dosis administrada es insuficiente, permaneciendo este concepto actualmente en vigor.

De gran importancia es la idea de que la quimioterapia puede resultar muy eficaz en combinación con otros métodos de tratamiento.

Entre ellos se encuentra:

a) La quimioterapia bajo sus diversas formas es activa (específica o no específica) adoptada mediante la administración de células inmunocompetentes, conseguida bien mediante la administración de injerto de médula ósea o a través de transfusión de linfocitos. También puede conseguirse este aumento de la quimioterapia mediante la ruptura de la tolerancia.

b) La radioterapia puede ser útil al eliminar una cantidad considerable de tumores radiosensibles, aumentando de este modo el número de células muertas.

La radioterapia ejerce su mayor efecto sobre las células en fase G_0 , siempre que sea administrada sin afectar un gran volumen de esqueleto, al disminuir el depósito de células estaminales hemopoyéticas.

c) La cirugía debe ser limitada de preferencia en la exéresis de aquellos cánceres donde se supone que son extirpadas todas las células. El trasplante de órganos ha sido aplicado recientemente.

En todo caso, la cirugía puede ser útil en el tratamiento incluso de cánceres inoperables al reducir la masa celular. La quimioterapia y la cirugía combinadas pueden reducir de manera ostensible el número de células tumorales.

Es de suponer que esta reducción de células tumorales represente no solamen-

te un efecto cuantitativo sino también cualitativo. Creemos que una exéresis parcial o completa del tumor hace más sensibles las células residuales a la quimioterapia. Este fenómeno estaría ligado a la vascularización del tumor residual.

Un problema que ha sido muy discutido, es si la quimioterapia es útil, pre, post o transoperatoria; la solución no ha sido encontrada aún y si bien en algunos casos se ha encontrado que la quimioterapia transoperatoria es eficaz, parece que en general origina diseminación de la neoplasia. Es preciso establecer que la quimioterapia inhibe las defensas inmunológicas. La quimioterapia postoperatoria no parece haber conducido a resultado ostensible alguno. Es muy probable que estos diferentes resultados varíen según el tipo de tumor.

En cuanto a la quimioterapia preoperatoria nada en definitivo puede afirmarse.

Por último, en cánceres diseminados la quimioterapia puede ser efectiva, si bien la cirugía o la radioterapia pueden ser útiles al reducir las grandes masas del tumor.

En el caso de metástasis dispersas en ambos lados del diafragma, ha podido demostrarse que su extirpación es eficaz administrada antes de la quimioterapia.

En resumen, el empleo combinado de la quimioterapia, con otros métodos de tratamiento, debe pasar de ser empírica y ha de basarse en el conocimiento biológico de las características mencionadas.

Esta metodología ha sido llamada "investigación terapéutica-operacional".¹ Mathé denomina "investigación estratégica" la forma de investigar la manera de conseguir un efecto máximo con las diversas posibilidades terapéuticas existentes actualmente.

La cinética celular y la situación inmunológica han de ser esgrimidas en formas que aún no han sido practicadas.

Por otra parte, existe un conocimiento muy escaso sobre las relaciones entre cirugía, radioterapia y la cinética celular, con el problema inmunológico.

Cirugía y radioterapia han de ser empleadas previamente a la quimioterapia en aquellas masas de cáncer que son incurables mediante radioterapia o cirugía, aunque no estén diseminadas.

Se ve que existe actualmente un profundo conocimiento de las diferentes drogas utilizadas en la quimioterapia y su modo de administración, en función de la cinética celular y de las defensas inmunológicas, parámetros que permiten utilizar la quimioterapia de manera distinta a la forma empírica en que ha sido utilizada hasta ahora.

Igualmente estos conocimientos permiten una estimación de la eficacia de la cirugía y de la radioterapia, en combinación con la quimioterapia.

Es fundamental en la quimioterapia, el papel de las reacciones inmunes frente a la evolución de un cáncer, ya que ha podido demostrarse la existencia de antígenos específicos asociados con agentes químicos o virales.

Igualmente han sido fructíferos en este aspecto los resultados experimentales de la inmunoterapia activa o adoptada.

Ejemplo de esto son los antígenos descubiertos en el tumor de Burckitt y en la leucemia aguda, así como los notables resultados obtenidos en la inmunoterapia activa en el tratamiento de la leucemia linfoblástica en remisión. Del mismo modo, los resultados obtenidos en el coriocarcinoma, el cual constituye el único ejemplo de un tumor alogénico injertado en el

hombre, cuya antigenicidad ha podido ser demostrada y cuyo tratamiento ideal es una asociación de la quimioterapia y de la inmunoterapia, así como ha sido posible demostrar en él su antigenicidad.

El problema en realidad es complejo, ya que es preciso tener en cuenta elementos genéticos, inmunológicos, la fisiología del estímulo antigénico así como la cantidad del mismo, la cantidad de fármaco inmunodepresor y la relación del tiempo de su administración con el estímulo antigénico.

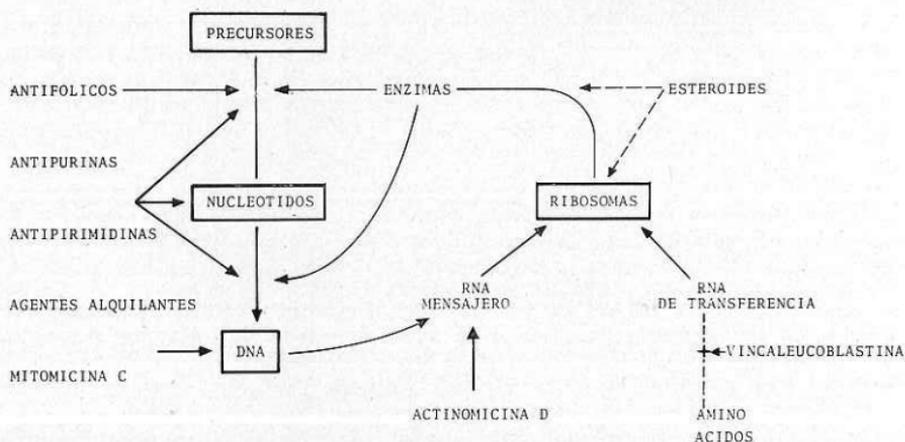
Los efectos de inmunización se manifiestan frente a albúmina humana, poliovirus 2, MEFL e injerto alogénico de piel.

El efecto inmunodepresor (antipurinas, antifólicos, antipirimidinas, agentes alquilantes, mitomicina C, actinomicina D, cloranfenicol, metilhidracina) ha sido estudiado en ratones mediante una prueba que incluye los tres estímulos antigénicos diferentes mencionados, los cuales fueron administrados a dosis infraletales. El tratamiento duró 20 días, finalizando y comenzando en el día antigénico.

Los resultados fueron de que, a toxicidad igual, los diferentes medicamentos mostraron poseer actividades inmunodepresivas completamente distintas. Aquellas que interfieren con la síntesis del ADN (antifólicos, antipurinas, mitomicina C) son especialmente activas cuando son administradas antes del estímulo antigénico, en tanto que la ciclofosfamida y la metilhidracina muestran su actividad después del estímulo antigénico.

Se ve pues que el efecto quimioterápico está íntimamente ligado al efecto inmunodepresor y que únicamente teniendo éste en cuenta, se puede juzgar de la actividad de aquél, en el hombre.

Por lo que toca a las clases y modali-



2 Lugar de acción de algunos productos quimioterápicos.

dades de los agentes antitumorales, conviene analizar el mecanismo y lugar de acción de algunos agentes quimioterápicos² (fig. 2). Puede verse en este esquema que con excepción de las hormonas, los diferentes agentes químicos actúan interfiriendo en algún momento de la síntesis del ADN. En la biosíntesis de los ácidos nucleicos, los nucleótidos son formados en primer lugar a partir de precursores celulares. Estos nucleótidos son después polimerizados con una secuencia apropiada, para formar los ácidos nucleicos. Utilizando el ADN como mensaje, el ARN mensajero es constituido, y esto, en unión de los diferentes ARN de transferencia, como responsables de la formación de las proteínas en los ribosomas. Algunos de éstos, sintetizados de esta manera, conducen a la síntesis del ADN y de los nucleótidos. Los antifólicos, tales como el metotrexate impiden la formación de ciertos nucleótidos. Algunas purinas y pirimidinas, obrando como antimetabolitos, actúan de esta forma; otros

impiden la incorporación de los nucleótidos en el ácido nucleico o pueden ser incorporados al proceso constituyendo una molécula anormal de ácido nucleico.

Los agentes alquilantes y la mitomicina C actúan directamente sobre el ADN e impiden su continua síntesis. La actinomomicina D está también asociada con el ADN, pero aquí impide la formación del ARN mensajero, produciendo un efecto considerable en la síntesis de las proteínas. Esta inhibición de la síntesis proteica puede finalmente conducir a una deficiencia de la enzima requerida para la síntesis del ácido nucleico. La vincalécoblastina afecta también la síntesis de las proteínas, pero en este caso parece interferir en la función de cierta fracción del ARN. Los esteroides poseen una acción no bien dilucidada sobre las proteínas y el ARN ribosómico.

Es muy importante el conocimiento de que los agentes citotóxicos actúan selectivamente sobre las células en división, más que sobre las células tumorales en sí

mismas. La mayoría de ellos intervienen en los ácidos nucleicos o en la síntesis de las proteínas.

Esto explica los mejores resultados quimioterápicos que se obtienen en los linfomas, en las leucemias y en el coriocarcinoma.

Inmunoterapia del cáncer

Trata la inmunoterapia del huésped en relación con el proceso quimioterápico.

En toda enfermedad, el conocimiento de su etiopatología suele conducir a la obtención de un tratamiento adecuado o por lo menos al encauce de una solución terapéutica.

Todo lo mencionado concerniente al aspecto inmunológico del cáncer no ha producido, sin embargo, hasta ahora, resultados prácticos y hemos de conformarnos en este momento con mencionar aquellas rutas de investigación que quizá algún día puedan alcanzar una solución práctica del problema.

Se ha visto que los cánceres se desarrollan, probablemente, y proliferan como el resultado del desequilibrio entre la proliferación espontánea de las células neoplásicas y la capacidad del mecanismo de inmunidad del huésped para controlar este proceso. En el caso de tumores inducidos por virus o agentes químicos es lógico se espere restaurar el equilibrio mediante la eliminación de la causa del desarrollo de las células neoplásicas mutadas. Sin embargo, otros cánceres aparecen como mutaciones espontáneas, cuya proliferación es debida a un defecto en el mecanismo inmunodefensivo; bajo estas condiciones es lógico se intente favorecer este mecanismo de inmunidad mediante métodos que pueden ser o no específicos.

A continuación se mencionan brevemente todos estos mecanismos.

1. *Aumento de la inmunidad no específica.* Esto se ha intentado en animales de experimentación mediante la inyección BCG de *Corynebacterium parvum* o de zimosan (membranas de células de levadura muertas). Se sabe que estos agentes producen un aumento de la respuesta inmune de una manera inespecífica, frente a un amplio espectro de antígenos que incrementan la actividad del sistema reticuloendotelial.

Se ha intentado aumentar la inmunidad de manera no específica, en seres humanos afectados de leucemia linfocítica mediante BCG, habiéndose conseguido en algunos casos supervivencias de 12 a 26 meses.

2. *Inmunización específica activa.* Esta se ha intentado con éxito en animales mediante inyección de células cancerosas vivas, cuya capacidad de proliferación ha sido abolida mediante previa irradiación con rayos X.

La inyección de células muertas incorporadas a mezclas adyuvantes inmunológicas estándar, tales como el adyuvante de Freund, no ha conseguido resultado alguno. En el hombre, este tipo de inmunización sólo sería posible después de que el cáncer se haya desarrollado, ya que cada cáncer individual posee antígenos tumorales específicos y diferentes.

Sin embargo, en algunos casos, la concentración de antígenos que así se logra puede ser tan elevada que se produzca un estado de tolerancia inmunológica frente al antígeno tumoral particular de cada caso, ya que es posible que antes del intento terapéutico se hubiera producido ya un considerable estímulo antigénico.

A pesar de esta última objeción, ha

sido intentada la inmunización específica activa en enfermos con leucemia linfocítica aguda, utilizando células procedentes de un conjunto de otros donadores que padecen la misma enfermedad; las células eran irradiadas antes de la inyección en el receptor, para impedir la proliferación de las mismas. Mathé¹ refiere dos enfermos tratados de esa manera, que han sobrevivido durante dos o más años, y más de 30 que murieron en meses.

Ya que es posible que las leucemias sean de origen viral, la inyección de células conteniendo virus muerto quizá pueda aumentar la respuesta inmunológica frente a antígenos tumorales de origen viral.

Una hipótesis de trabajo supone que las células neoplásicas poseen un escaso grado de inmunogenicidad y que por tanto, el organismo presenta tan sólo una respuesta inmune muy débil. Si las células tumorales fueran conjugadas a moléculas extrañas de alto poder antigénico, tales como globulina gamma extraña, la inmunogenicidad de la molécula se vería aumentada y la respuesta del organismo frente al tumor aumentaría también.

En animales de experimentación, este tipo de investigación ha producido resultados evidentes sobre la inhibición en el crecimiento de sus tumores; esta respuesta se mostró por un aumento de infiltración de células mononucleares, por necrosis del tumor y por fibrosis. De hecho, esta técnica de inmunización ha sido usada en el hombre. De catorce enfermos, dos mostraron regresión de sus tumores y sobrevivieron al cabo de cuatro años, fecha en la que mostraron estabilización, o muy lenta progresión de sus neoplasias.

Las inyecciones de antígenos fueron administradas a intervalos de dos a tres semanas en una emulsión óleo-acuosa. Tam-

bién aquí el examen histológico mostró aumento de la necrosis, fibrosis e infiltración de células mononucleares.

Es de interés mencionar que los animales eran inmunizados con un conjugado conteniendo el adyuvante completo de Freund (emulsión óleo-acuosa adicionada a *M. tuberculosis*) en tanto que en los seres humanos fue administrado el antígeno emulsionado con el adyuvante de Freund incompleto (emulsión óleo-acuosa sin bacterias).

Ensayos preliminares de inmunización hechos con células tumorales no conjugadas con estos adyuvantes fueron ineficaces, tanto en animales como en el hombre. El número de enfermos así tratados es aún demasiado pequeño para deducir conclusión alguna.

Carvajal, Alvarez Fuertes, Medina Santillán y Suárez,^{5, 6} utilizando el procedimiento de Gassler modificado por De Carvalho para obtener material proteico no desnaturalizado de tejidos, han obtenido un antígeno de cierto número de tumores malignos humanos. Este antígeno ha demostrado ser común a varios tumores: carcinoma gástrico, carcinoma mamarario, carcinoma broncogénico, carcinoma de ovario, carcinoma de laringe y un plasmocitoma. Por los métodos de inmunodifusión, inmunoelectroforesis y hemaglutinación pasiva, se ha demostrado la identidad de este antígeno en los diferentes tumores humanos que lo comparten.

Acoplado el antígeno obtenido del carcinoma cervicouterino, a globulina gamma de conejo mediante la bis-diazobenzidina, se preparó un material inmunogénico. Este se inyectó con adyuvante de Freund incompleto, a diecinueve pacientes voluntarias, con carcinoma *in situ* del cuello uterino. Las inyecciones subse-

cuentes se hicieron sin el adyuvante. Cada dos semanas se realizó citología de control a las enfermas durante el curso del tratamiento. El diagnóstico inicial se hizo mediante citología repetida varias veces y con biopsia.

Durante el curso del tratamiento se llevó a cabo la búsqueda de anticuerpos circulantes, inmunidad celular *in vitro* y se observó la hipersensibilidad retardada en el sitio de la inyección.

Al término del estudio se llevó a cabo conización o histerectomía en nueve pacientes, buscándose la presencia del tumor. Cinco de las nueve pacientes demostraron regresión total del carcinoma y cuatro aún lo presentaban; de éstas únicamente dos habían recibido una sola inmunización. De las diez restantes, a las que no se ha operado, cuatro resultaron negativas en la citología exfoliativa repetida varias veces en diferentes fechas, y seis son positivas (positivo V), aunque tres de estas últimas sólo han recibido dos, dos y una inmunización respectivamente.

3. *Inmunización pasiva.* Un primer intento de esta modalidad terapéutica ha sido la *seroterapia*. En animales de experimentación, los sueros procedentes de portadores de tumores linfoides o de animales leucémicos, han demostrado ser citotóxicos para las células tumorales *in vitro*.

Tales sueros son también capaces de reducir el crecimiento de células leucémicas en ratones *in vivo*, si el número de células es pequeño.

En el hombre se ha encontrado que el suero de enfermos convalecientes, es eficaz en algunos enfermos de linfoma de Burckitt, cuando este suero procedía de pacientes de la misma enfermedad que

habían sido tratados más de dos años con mostaza nitrogenada o con ciclofosfamida.

La regresión del linfoma duró tres semanas, que es el tiempo durante el cual se mantiene en el organismo una alta concentración de anticuerpos.

Otro método, quizá posible, de inmunoterapia pasiva del cáncer, es utilizar anticuerpos específicos unidos a isótopos radiactivos o agentes citostáticos, con la esperanza de que estos agentes se fijen específicamente en los lugares de proliferación de las células tumorales.

Existen dos limitaciones en la seroterapia del cáncer: la primera, excepcional, consiste en la fijación de anticuerpos o de agentes citotóxicos en pacientes con cáncer; la segunda, es que los anticuerpos tumorales sean retenidos en el organismo tan sólo por un periodo muy limitado antes de ser eliminados de la circulación.

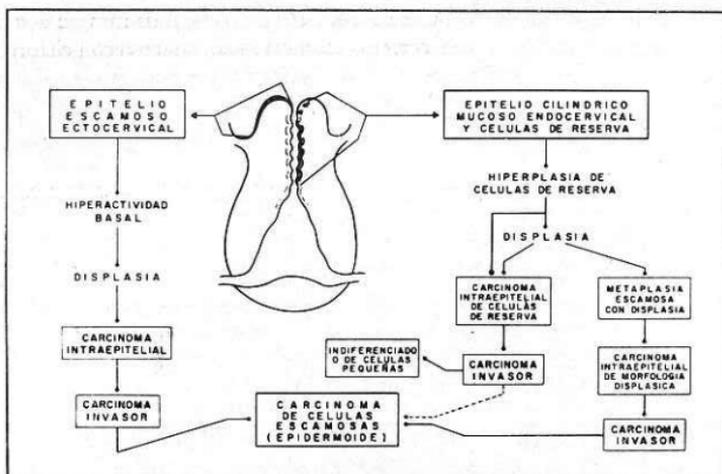
Otro sistema de inmunización pasiva es la transferencia celular de inmunidad adquirida o adoptada.

En animales de experimentación puede prevenirse el desarrollo de neoplasias de origen viral mediante la inyección de células linfoides singénicas procedentes de donadores inmunizados.

En el hombre es difícil obtener células procedentes de un donador inmunizado con un tumor contenido en el enfermo que deseamos tratar.

Tan sólo quizá, podría ser esto posible en los casos de linfoma de Burckitt o de leucemias que posean los mismos antígenos específicos, a causa de su origen viral.

El otro defecto fundamental de que adolece este método terapéutico es la imposibilidad de obtener células singénicas portadoras de la información inmunológica; se trata por tanto, de células alogé-



3 Relación entre displasia y carcinoma cervicouterino.

nicas, que han de ser rechazadas por el receptor, como un homoinjerto. También se han hecho intentos de administrar al enfermo irradiación total para eliminar simultáneamente, tanto el tumor (leucemia en este caso) como la respuesta inmune. A continuación se inocula médula normal; las células de ésta, sin embargo, reaccionan contra el enfermo con una *graft versus host reaction* (llamada en castellano reacción secundaria de rechazo), fatal en muchos casos.

Otro intento ha sido hecho mediante la transfusión de enfermos de leucemia, con leucocitos periféricos alogénicos procedentes de sujetos sanos.

En muchos casos de leucemia, la respuesta inmune está atenuada, de modo que las células transfundidas no son rechazadas inmediatamente.

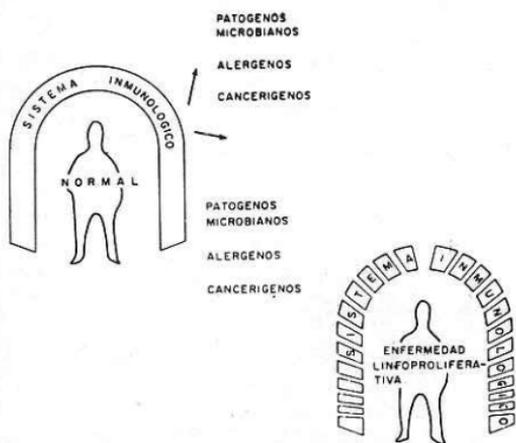
En algunos casos ha sido observada cierta remisión de la enfermedad neoplásica y cuando se restaura el mecanismo normal de inmunidad, las células alogé-

nicas transfundidas son rechazadas, al mismo tiempo que los síntomas de la *graft versus host disease* desaparecen.

El efecto de todos estos últimos intentos es que todo mecanismo examinado a reducir la *graft versus host reaction* reduce también la respuesta inmunológica de las células transfundidas, contra las células neoplásicas.

En resumen, la inmunización inducida o adaptada, no parece ofrecer mucho y es más probable que en el campo de la inmunoterapia del cáncer se obtenga mucho más, bien cuando sea elevada inespecíficamente la capacidad de resistencia del organismo frente al cáncer o también mediante inmunización no específica a expensas de inmunización activa del enfermo con sus propias células neoplásicas, cuya capacidad inmunológica ha sido elevada mediante su conjugación con antígenos extraños o haptenos.

En la figura 3⁷ puede verse la secuencia de la cancerización y la intervención



4 Representación esquemática de las fisuras de una coraza inmunológica.

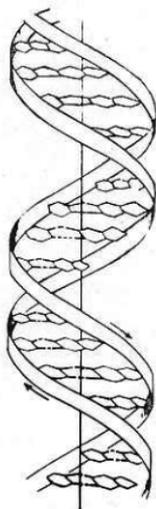
como inmunización activa de sus propias células neoplásicas, cuya capacidad inmunológica actúa mediante una conjugación con antígenos extraños o haptenos.

En la figura 4⁸ aparece esquemáticamente representada la situación inmunológica de un individuo normal y de otro en el que se han producido fisuras en su "coraza" inmunitaria frente a diversos agentes patógenos. De todas suertes, existe una relación con el estímulo antigénico cuando el fármaco ejerce un efecto inmunodepresor máximo.

Existe un complejo constituido por cáncer, fármaco y huésped, cuyas interrelaciones rigen el destino del enfermo. Puede decirse en general que la célula, al hacerse cancerosa, transforma la información genética que dirige la función celular; los cambios inmunológicos de la misma, la pérdida de enzimas específicas o un cambio bioquímico adaptativo que modifica el mecanismo regulador normal y que controla el crecimiento celular.

La configuración helicoidal doble del ácido desoxirribonucleico (ADN) puede

verse en la figura 5 tomada de Cole.⁹ Los ácidos nucleicos están constituidos por ácidos desoxirribonucleicos (ADN), ácido ribonucleico (ARN) y proteínas. Los ácidos nucleicos están constituidos por



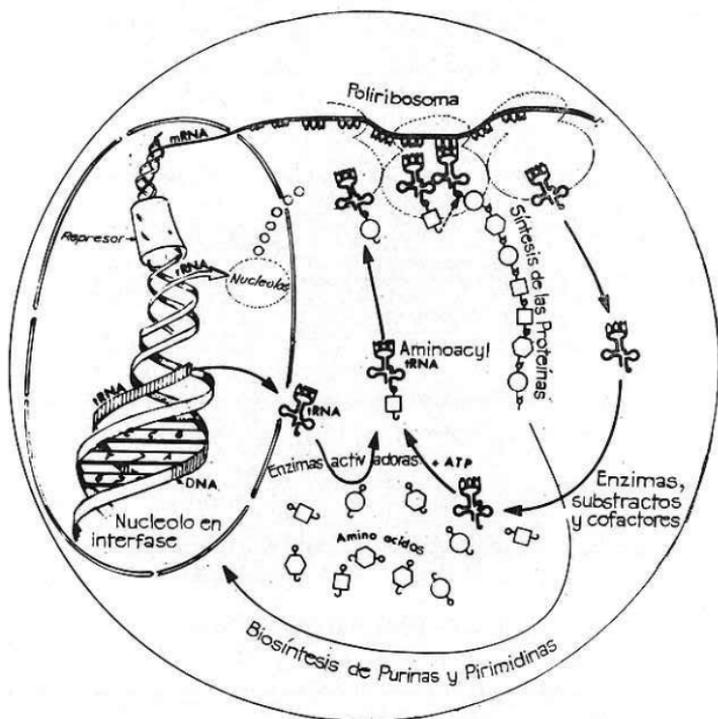
5 Modelo helicoidal doble del ácido desoxirribonucleico (ADN).

agregados de ácidos ribonucleicos y desoxirribonucleicos constituidos por grandes agregados de purinas y pirimidinas que varían en sus pesos moleculares desde varios millares a muchos millones. El ácido ribonucleico (ARN) se encuentra principalmente en el citoplasma y los nucleolos de las células. El desoxirribonucleico (ADN) se halla fundamentalmente en los núcleos y en pequeñas cantidades en las mitocondrias.

Watson y Crick ¹⁰ y Wilkins, ¹¹ han investigado la estructura del ADN; Nirenberg ¹² y colaboradores han propuesto el mecanismo por el cual la secuencia espe-

cífica de los nucleótidos en ADN conduce a la formación de segmentos específicos de ADN y constituyen el mensaje para la formación de la sucesión de los aminoácidos para originar las diversas proteínas. Esta secuencia, ADN y ARN para formar las proteínas constituye el dogma central de la biología moderna. El ADN consiste en cadenas gemelas formadas por nucleótidos de pirimidina y purinas dispuestas en una configuración helicoidal.

Existen cuatro bases fundamentales: dos purinas, adenina (A) y guanina (G), que son comunes a todos los ácidos nucleicos, y dos pirimidinas, las citosina



6 Imagen esquemática representando los factores involucrados en la síntesis de proteínas específicas.

(C) común a todos y el uracilo (U) del ARN o la timina (T) del ADN.

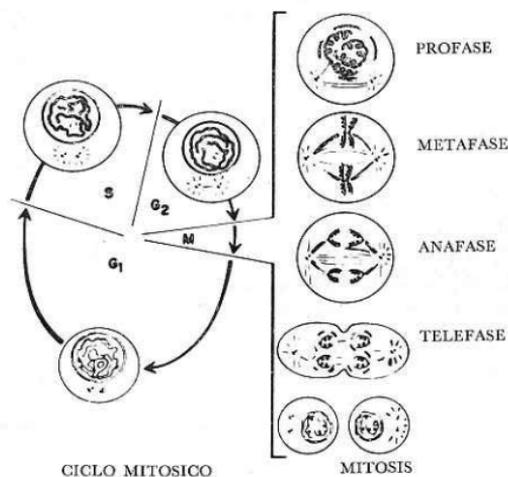
El ARN está compuesto principalmente de bases purínicas y pirimidínicas pero contienen uracilo en lugar de la mitad de timina de ADN y difieren en una gran parte por estar asociadas con un grupo de ribosa en lugar de un azúcar desoxirribosa de ADN.

Concepto diagramático

En el esquema tomado de Cole⁹ (fig. 6), puede verse un diagrama de los factores involucrados en la síntesis de los grupos proteínicos. El ARNm está formado a través de la acción de una polimerasa ARN en un componente "estructural" del ADN, que posee una secuencia complementaria. El papel de las histonas y de otras proteínas cromosómicas al constituir porciones de ADN constituyen "mensajes" ARNm al modo de acción de genes "reguladores", al mismo tiempo que un papel de represores e "inductores" que gobiernan la síntesis del ARNm; la fun-

ción del nucleolo es demasiado compleja. El ARNm actúa sobre el citoplasma, donde en cierto modo se incorpora a los polirribosomas para constituir su "mensaje" de síntesis específica de proteínas.

Los aminoácidos son activados por enzimas específicas y transportados a los polirribosomas mediante las moléculas de ARNt específicos; los aminoacil-ARNts específicos se adaptan sobre las secuencias de tripletes de nucleótidos complementarios del ARNm y los aminoácidos se combinan en una secuencia específica, en la forma en que el código de un ARN se "lee" en las proteínas específicas. Las moléculas de ARNt son entonces liberadas en el citoplasma para renovar su función de transferencia a aminoácidos específicos. En algunas condiciones, el ARNm puede perderse después de esta lectura de secuencia, pero en otros casos puede sobrevivir tiempo más largo como "mensaje" para una repetida traducción. Las enzimas específicas formadas de esta manera actúan sobre un sustrato apropiado



7 Representación esquemática de las diferentes fases del ciclo de división celular.

para constituir las rutas de biosíntesis y originar las sustancias para la función celular y para la reproducción. En el crecimiento del cáncer, la formación de purinas y pirimidinas es de particular importancia.

División celular

El círculo mitótico ha sido dividido en varias fases definidas⁹ (fig. 7) mediante la observación microscópica del uso de precursores incorporados durante la síntesis del ADN. La "replicación" del ADN tiene lugar durante el intervalo específico de la interfase (periodo S) pero el ARN y la síntesis de la proteína ocurren continuamente si bien a velocidades diferentes, según el círculo mitótico, excepto durante el modo actual de la mitosis. Los actos de este fenómeno pueden describirse de la manera siguiente:

G₁. (*Intervalo posmitótico*), es el intervalo que sigue a la mitosis y precede al establecimiento de la síntesis del ADN: comprende habitualmente más de la mitad del tiempo de la generación celular.

S. *Periodo de la síntesis del ADN* constituye de aproximadamente un cuarto a un tercio del tiempo de generación.

G₂. (*Intervalo premitótico*), es el periodo comprendido entre el final de la síntesis del ADN y el comienzo de la mitosis; representa algo menos que la quinta parte del tiempo de la generación celular.

M. *Periodo de la mitosis*, en el cual la actividad sintética de la célula es mínima. La mitosis aparece definida en cuatro subfases.

Profase. Durante ella, los cromosomas condensan asas estrechamente apretadas entre sí y cortas en su longitud. Cada cromosoma replicado se divide en dos cro-

mátides hermanas que pueden introducirse en la profase, enrolladas una en otra. Cada cromátide hermana está compuesta de un nuevo y la mitad de un viejo ADN.

Metafase. Al final de la profase los cromosomas se desplazan al ecuador celular y se alinean a mitad de distancia entre los polos de cada cromosoma hermano, unido a un polo diferente. Las fibras conectan los quinetócoros de los cromosomas de los polos; las fibras centrales entre los polos crecen desde los centriolos hacia la superficie celular (rayos astrales) para formar el huso mitótico.

Anafase. Durante esta fase, la más prominente, se origina la separación de las cromátides hermanas que tiene lugar en dos etapas: 1) acortamiento de las fibras cromosómicas que conectan los quinetócoros de cada cromátide hermana, a los polos, separándolos entre sí, y 2) elongación de las fibras del huso central extendiéndose la distancia interzonal entre los polos, produciéndose una tendencia al empuje de los cromosomas entre sí, los "astern" se extienden, y sus rayos pueden alcanzar la superficie celular.

Telefase. Durante ella, elementos vesiculares, originados posiblemente a partir del retículo endoplásmico, se reúnen en la superficie de los cromosomas individuales donde se funden entre sí, para formar dobles membranas, originándose entonces cada cromosoma. Al tiempo que los cromosomas se aproximan a su polo, las membranas, antes separadas, sufren una coalescencia entre sí, formándose una membrana celular continua alrededor del grupo entero de cromosomas. Los cromosomas se escinden, recuperando su configuración filamentosa de la interfase. La célula se divide entonces para formar dos células hechas de huso y los "asterns" se

fracturan, y el proceso sintético comienza en la célula, iniciándose la fase G₁. Las células no involucradas en esta preparación o en el acto de la división celular, están descritas como fase G₀. Según los tejidos, las células G₀ pueden ser estimuladas para penetrar en el ciclo mitótico.

Conclusiones

A través de este trabajo, puede verse la manera más eficaz en que un agente actúa, de la misma suerte que su modo de periodicidad de acción (continua o interumpida).

Son también estudiadas las combinaciones, tanto de diferentes agentes quimioterápicos como de quimioterapia, radioterapia o cirugía, conjuntamente, para que pueda conseguirse el efecto terapéutico óptimo. Todo ello constituye lo que Mathé denomina "investigación estratégica".

Se analizan las relaciones entre las fases de crecimiento celular y la eficacia de las drogas quimioterápicas, y las que existen entre el tipo de tumor y la droga de elección para su tratamiento.

Es de señalar la combinación de las diversas terapéuticas: quimioterapia, radioterapia y cirugía, ya que se considera como parte fundamental del resultado obtenido, el estado de defensa inmunológica del huésped en función de su antigenicidad. Esto último se analiza al hablar de inmunoterapia, ya que no son estudiados aisladamente el huésped o el tumor, sino el complejo tumor-huésped, que en últi-

mo término es lo que va a regir el futuro del enfermo.

REFERENCIAS

1. Mathé, G.: *Scientific basis of cancer chemotherapy*. Nueva York, 1969.
2. Connors, T. A. y Roe, F. J. C.: *Anti-tumour agents. Evaluation of drug activities: Pharmacometrics*, Laureen y Bacharach (Eds.), Londres, Academic Press, 1964, Vol. II, p. 827.
3. Holland, J. F.: *Intensive high dose treatment of children in complete remission of acute lymphocytic leukemia*. En: *Chemotherapy of Burkitt's tumor*. Burchenal, J. D. y Burkitt, D. (Eds.), Springer Verlag, Berlín, 1967, p. 163.
4. Frei, E. y Freireich, E. J.: *Progress and perspectives in the chemotherapy of acute leukemia*. En: *Advances in chemotherapy*. Nueva York, Academic Press, 1965.
5. Carvajal, G.; Alvarez Fuertes, G.; Medina Santillán, R. y Suárez, M.: *Inmunología del cáncer*. Memorias del Congreso del X Aniversario del Hospital de Oncología, Instituto Mexicano del Seguro Social, 1971.
6. Carvajal, G.; Alvarez Fuertes, G.; Medina Santillán, R. y Suárez, M.: *Demostración de un antígeno tumor-específico común a varios tumores humanos*. Comunicación personal.
7. Alvarez Fuertes, G.: *Displasias epiteliales y carcinoma del cérvix*. Memorias del V Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia, 1967, tomo II, p. 38.
8. Miller, D. G.: *The immunologic capability of patients with lymphoma*. *Cancer Res.* 28: 1441, 1968.
9. Cole, W. H.: *Chemotherapy of cancer*. Cole, W. H. (Ed.), Filadelfia, Lea & Febiger, 1970.
10. Watson, J. D. y Crick, F. H. C.: *Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid*. *Nature* 171:737, 1953.
11. Wilkins, M. H. F.: *Physical studies of the molecular structure of deoxyribose nucleic acid and nucleoprotein*. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 21:75, 1956.
12. Nirenberg, M. W.; Matthae, J. H. y Jones, O. W.: *An intermediate in the biosynthesis of polyphenylalanine directed by synthetic template RNA*. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 48: 104, 1962.

Pero en los tres casos que ahora analizo el mecanismo ha sido diverso. En los dos ó mas meses que duraba el mal, ademas de las adherencias que contrajo el hígado con las paredes del vientre y que le retenian fuera de su region propia, habian tenido tiempo de organizarse otras que unian fuertemente el diafragma con la base del pulmon derecho, de manera que aquel hacia cuerpo con éste: de aquí resultaba que en sus movimiento el pulmon ejercia el oficio de un fuelle respecto del foco, haciendo en cada inspiración que el aire se precipitara con violencia en la cavidad accidental y que saliera en cada espiracion, dando así lugar á que el pus se alterase, diese un carácter scéptico á la calentura y acabara en pocos dias con la vida de los enfermos.

Tenemos pues un nuevo modo, mas violento y eficaz, con que las adherencias se oponen á la curacion de los abscesos del hígado, y que viene á dar mayor fuerza al precepto que creemos haber conquistado algunos años ha: *dar salida al pus en el momento que se descubre su colección, aun cuando sea preciso para llegar al foco atravesar con el trocar toda la entraña.* (Jiménez, M. F.: *Un incidente grave en la historia de los abscesos del hígado.* GAC. MÉD. MÉX. 7:317, 1872.)