SIMPOSIO

TENDENCIAS ACTUALES EN ONCOLOGIA

I INTRODUCCION

José Noriega-Limón

En los últimos años, extensas investigaciones a nivel del laboratorio y de la clínica han cambiado fundamentalmente muchos de nuestros conceptos, hipótesis e interpretaciones sobre la carcinogénesis y el desarrollo de las neoplasias malignas. Se comienza en la actualidad a entender un poco mejor la historia natural de los cánceres y a explicarse muchos aspectos, en ocasiones aparentemente paradójicos, del desarrollo de los mismos. Por otra parte, estos nuevos hallazgos y conceptos están orientando a un uso más cauteloso y más adecuado de los medios terapéuticos actuales abriendo al mismo tiempo nuevas posibilidades diagnósticas y de tratamiento, particularmente en el campo de la inmunología.

* Académico numerario. Director del Instituto Nacional de Cancerología.

Resulta importante el estudio de los aspectos modernos de la carcinogénesis, así como de las alteraciones que diversos agentes, internos o externos, ejercen sobre el genoma, alterando las funciones, comportamiento y reproducción celulares. Alteraciones en las cuales los virus desempeñan un papel, como en la producción de antígenos de superficie, que se sabe ahora, desencadenan una reacción inmunológica en contra de las células neoplásicas. De la eficacia de esta última dependerá que sean destruidas por el organismo clonas celulares malignas incipientes, o que la neoplasia continúe su desarrollo desorganizado e incontrolable por falla del sistema inmunológico del huésped.

La aplicación de la inmunología al estudio del desarrollo de los cánceres y su posible utilización en el diagnóstico y tra-

tamiento de los mismos, son algunos de los aspectos más estimulantes y prometedores de la oncología actual.

La frecuente asociación de neoplasias malignas con estados de deficiencia inmunológica crónica, congénitos o adquiridos, la aparición de cánceres en pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores por largo tiempo, el desarrollo de tumores injertados en transplantes de riñón, la frecuencia mayor de las neoplasias malignas en la infancia y la vejez, períodos de disminución de la capacidad inmunológica; las regresiones espontáneas de múltiples cánceres, la frecuencia de células circulantes y de hallazgos histológicos de malignidad sin la correspondiente presencia clínica de tumores, las recurrencias muy tardías, el favorable pronóstico de los cánceres de mama, estómago y testículo cuando presentan infiltración linfocitaria o reacción sinusoidal en la pieza operatoria y, por último, los hallazgos de antígenos embrionarios, muchos de ellos específicos en casi todos los tumores malignos humanos, han despertado un inusitado interés por los estudios inmunológicos dentro del vasto campo de la cancerología.

Las nuevas ideas sobre la reacción inmunológica antineoplásica, ya sea a través de la respuesta de tipo celular tardía, por medio de la acción de los linfocitos T con memoria inmunológica y condicionados en el timo, y en menor grado por las reacciones humorales, mediante las inmunoglobulinas, así como los hallazgos de los llamados factores de bloqueo y antibloqueo, han abierto un nuevo horizonte de posibilidades diagnósticas y sobre todo terapéuticas. La posibilidad de inmunoterapia pasiva o activa, inespecífica o específica, sola o asociada a los actuales medios terapéuticos, está ya en plena experimentación clínica.

Por otra parte, la cirugía y la radioterapia, solas o asociadas, siguen siendo los recursos terapéuticos que dan las más constantes y más altas tasas de control tumoral a cinco y diez años en los cánceres clínicamente iniciales. La radioterapia es todavía el agente más ampliamente usado, con resultados constantes, en los cánceres avanzados o recidivantes. Sin embargo, los impresionantes avances técnicos de ambas disciplinas no han corrido paralelos a la mejoría en los resultados del tratamiento. La cirugía tiende a restringir sus indicaciones, buscando mejorar sus resultados por medio de la asociación con la radio o la quimioterapia, en lugar de realizar una extensión cada vez mayor de la intervención quirúrgica.

Los avances puramente técnicos de la radioterapia han sido impresionantes en los últimos años. En la actualidad se cuenta con una gran gama de generadores de baja y alta energía para fotones y electrones; se empiezan a estudiar las irradiaciones con neutrones y otras partículas, y se practica una radiación intracavitaria e intersticial más cuidadosa, más reproducible, sin exposición al personal. Se han hecho avances en radiobiología; se sabe mucho más sobre la respuesta del huésped, el tiempo de duplicación celular y los diversos métodos de fraccionamiento de la dosis. Todo esto no se ha traducido en un cambio dramático en las tasas de sobrevida de los pacientes tratados, sino simplemente en una mejoría modesta de los resultados, una mayor constancia en la respuesta y una menor morbilidad. Igualmente, se vislumbra la posibilidad de la automatización y control del tratamiento por medio de computadoras, lo que quizá

uniformice, a un alto costo, los tratamientos, haciéndolos por otra parte más reproducibles y simplificados.

Como en el caso de la cirugía, cada día se estudian más las ventajas de la asociación terapéutica con la quimioterapia y, en el futuro inmediato, con la inmunoterapia.

La quimioterapia tiene ya una posición definida en la terapéutica antineoplásica, pudiendo ser el agente de elección, como en el caso del coriocarcinoma y las leucemias, o un tratamiento asociado a la cirugía, la radio y la inmunoterapia. Actualmente, tiene un valor inestimable en las etapas avanzadas de la enfermedad y sus limitaciones, morbilidad e indicaciones son ampliamente conocidas. Continuamente nuevas drogas están a la disposición del investigador, pero todavía ninguna llena las características de especificidad antineoplásica deseadas.

En resumen, se puede decir que los nuevos conceptos sobre carcinogénesis e inmunología ponen a la oncología clínica y experimental ante una perspectiva estimulante y prometedora de un control cada vez mayor y más eficaz del desarrollo de las neoplasias malignas. Por ahora, las armas tradicionales, usadas en forma más discriminada, fina y adecuada, ya sea solas o asociadas, siguen siendo los agentes de tratamiento diario.

Las posibilidades inmediatas de la inmunoterapia se perfilan por ahora como un agente preventivo o uno complementario a la eliminación previa de la neoplasia macroscópica por la cirugía, la radio o la quimioterapia.

Los logros actuales y los futuros avances en oncología han sido y serán debidos a que tanto en la investigación de laboratorio como en la clínica, se tiene en la actualidad un enfoque multidisciplinario.

II NUEVOS ASPECTOS EN CANCEROGENESIS

GERMÁN GARCÍA *

Tratar de analizar el fenómeno de la cancerogénesis consiste en describir un mosaico de conocimientos y de información en el cual tan sólo en determinadas ocasiones es posible establecer conexiones y correlaciones.

En este momento no es posible establecer una auténtica hipótesis unitaria de la cancerización, sino tan sólo describir los diferentes cauces por los que avanza la investigación del problema. Estos cauces serían los siguientes: 1) Regulación normal y anormal del crecimiento y la reproducción celular. 2) Intervención viral en la cancerización. 3) Intervención inmunológica en la cancerización.

Los dos primeros aspectos del problema se refieren a fenómenos desarrollados a nivel celular y molecular, en tanto que el tercero concierne fundamentalmente a fenómenos sistémicos y a la intervención

* Académico numerario. Hospital Español de México.

que el organismo candidato a cáncer va a realizar en el proceso de la malignización.

Regulación normal y anormal del crecimiento y reproducción celulares

Es preciso distinguir entre reproducción celular anormal y regulación anormal de la reproducción. El no hacerlo ha conducido a errores extraordinarios, a investigaciones estériles y a que llegaran a establecerse controversias inútiles tratando de aclarar el problema.

Toda neoplasia es definida como la aparición de un nuevo sistema anormal de crecimiento, sin que exista evidencia de que sus células crezcan y se dividan regidas por mecanismos ajenos o distintos a aquellos por los cuales las células del tejido normal crecen y se dividen. La verdadera anomalía en el crecimiento celular neoplásico no reside en la forma de crecer y dividirse, sino más bien en la pérdida de los mecanismos de regulación de la reproducción celular. El grado de esta pérdida varía de un tipo a otro de tumor, sin llegar a ser completa, o sea, sin llegar a alcanzar el grado que frecuentemente se observa en ciertas células normales, debido a que éstas a veces poseen niveles de proliferación que no alcanzan las células neoplásicas, como en el caso de las células estaminales de los tejidos hematopoyéticos o en las progenitoras de ciertos elementos epiteliales.

Si bien este disturbio fue inicialmente atribuido a modificaciones en el metabolismo energético o a la síntesis de ciertos sistemas químicos, en la actualidad puede decirse que el fenómeno neoplásico es el resultado de una lesión hereditaria del mecanismo que regula la iniciación de la replicación cromosómica, es decir, la entrada de la célula en la fase de síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN).

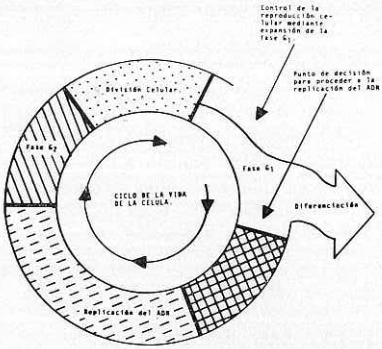
Los factores involucrados en esta fenomenología serían tres: *a*) Deficiencia celular, en mayor o menor grado, para que la célula adquiera un estado de completa madurez y diferenciación. *b*) Deficiencia en la diferenciación. *c*) Pérdida de los fenómenos de represión de la emigración celular.

Si bien estos tres disturbios son perfectamente conocidos, el mecanismo molecular que les da origen no lo es, pudiendo ocurrir que todos sean efecto de una misma causa.

En la base del conocimiento de todos estos disturbios reside el análisis del llamado ciclo vital de la célula. Este ciclo se extiende desde el final de una división celular hasta el final de la siguiente y en él se efectúan las reacciones necesarias para producir una duplicación de los elementos estructurales y de la capacidad funcional de la célula. Lo importante es que durante este ciclo se suceden fenómenos directamente ligados a la división de la célula.

La mayor parte de estos fenómenos se efectúa en los elementos nucleares y no en los citoplásmicos, ya que el hecho fundamental es la replicación cromosómica y el fenómeno de segregación (mitosis). Todo el resto de lo que ocurre en la célula está ligado a estos procesos cromosómicos y puede afirmarse que la regulación del mecanismo de la reproducción celular depende de la regulación de la replicación cromosómica.

En la figura 1 está representada esquemáticamente la secuencia de los hechos en el ciclo celular vital. En primer lugar, puede verse la fase denominada G_1, que



1 Esquema representativo de las fases del ciclo celular. (Véase texto). Fuente: *Prescott, D.M.: C.A. 22:262, 1972.*

se extiende desde el final de la división celular inmediatamente anterior, hasta el comienzo de la replicación cromosómica. El hecho esencial en esta replicación cromosómica es la síntesis del ADN, cuyo comienzo significa el fin de la fase G_1 y el inicio de la fase S (síntesis), la cual suele durar 6 a 8 horas en los mamíferos y es seguida de un intervalo de 2 a 3 horas, llamado G_2, que separa el final de la replicación cromosómica o, lo que es lo mismo, de la síntesis del ADN, del comienzo de la profase de la mitosis. La fase mitósica, o de división, es denominada fase D y dura habitualmente menos de una hora.

Si bien las fases G_1 y G_2 poseen la máxima importancia, no existe hasta ahora información sobre los fenómenos moleculares específicos que las mantienen; únicamente son la representación de intervalos situados entre la fase D y la fase S, las cuales, a diferencia de las anteriores, son casi totalmente conocidas.

La transición de la fase G_1 a la fase S, es decir, a la fase de síntesis del ADN, representa un punto crítico del ciclo; una vez que comienza la síntesis, la célula progresa rápidamente en el ciclo para completar su división y las dos células hijas resultantes entran también rápidamente en la fase G_1.

El fenómeno desarrollado en la fase G_1 es el de mayor interés, ya que en ella es donde se realiza el verdadero control de la reproducción celular.

Análisis de la fase G_1

En ocasiones se ha atribuido a esta fase la preparación de la síntesis del ADN, y además, en forma especial, la producción de enzimas necesarias para el abastecimiento de precursores inmediatos de este ácido, como son los nucleótidos y las polimerasas, así como de otras proteínas involucradas en modificaciones de la configuración del ADN y relacionadas con el proceso de replicación. Sin embargo, todos estos procesos químicos pertenecen tan sólo a la porción terminal de G_1, sin que se conozca exactamente, a nivel molecular, lo que esta fase representa.

Un hecho establecido con certidumbre es que las mediciones de la masa celular, en cultivos, muestran que cuanto mayor es esta masa en el comienzo de G_1, menor es la duración de esta fase.

Killander y Zetterberg, al estudiar esta correlación entre masa celular y duración de G_1, encuentran que tal hecho podría interpretarse como que esta fase representa fundamentalmente el periodo de crecimiento celular, de suerte que la activación de la síntesis del ADN dependería en cierto modo también de la masa citoplásmica o, quizás con mayor pre-

cisión, de alguna fracción específica de esta masa (probablemente una proteína determinada).[1]

A veces es excesivamente pequeña la duración de la fase G_1, lo que se puede observar, por ejemplo, en la línea de proliferación de las células estaminales de la eritropoyesis, las cuales, o bien no muestran la fase G_1 o ésta aparece pero de manera fugaz.

Surge aquí ya un hecho del mayor interés: el que la fase G_1 no sea ostensible siempre y que probablemente represente un periodo decisivo para el mantenimiento de la continuidad del ciclo celular de reproducción.

Resulta de gran importancia que los tiempos ciclares sean sumamente variables, e incluso en poblaciones clonares de células proliferantes en cultivo, aunque aparezca constante en la población, el tiempo ciclar es un promedio. Esta variabilidad de los tiempos ciclares en una población uniforme es debida principalmente a las variaciones observadas en la fase G_1, ya que éstas no se presentan en las fases G_2 o D.

En estrecha conexión con este fenómeno está la detención de G_1 en células de mamífero en cultivo, como consecuencia de una inhibición superficial de contacto. Ha sido bien establecido que las células diploides normales de mamíferos, en cultivos, cesan en su proceso de división y emigración cuando se encuentran tan comprimidas y amontonadas que se producen extensas áreas de contacto intercelular.

Es de gran interés el conocimiento de la fase G_1 en la secuencia de los ciclos celulares durante el desarrollo del individuo. En las fases iniciales del periodo embrionario, la fase G_1 es inexistente o no llega a ser mesurable. En cierto momento del desarrollo del embrión, aún no bien determinado, el ritmo de reproducción celular comienza a declinar en varios grupos de células, que entran entonces en una precoz diferenciación. Parece que en este momento aparece la fase G_1 en los ciclos. Finalmente, en el organismo adulto, el grado de inhibición operante sobre la proliferación celular llega a estabilizarse, si bien con enormes diferencias de uno a otro tejido, las cuales son la expresión de la necesidad que un determinado tejido tiene de la aparición de nuevas células, para reemplazar las que perdió por muerte de las mismas.

El grado de decremento en el tiempo ciclar queda reflejado en el tiempo ciclar promedio necesario para completar un ciclo vital. Los tiempos ciclares promedio varían de millares de horas, como por ejemplo en el tejido hepático de renovación, a 12 o menos horas en las células estaminales que han de proveer el rápido recambio de los eritrocitos, en donde la demanda de nuevos hematíes es aproximadamente de dos millones y medio por segundo, lo cual implica que, en cada segundo, dos millones y medio de células completan ese ciclo vital. Estos tiempos ciclares cambian también en el mismo tejido, según las exigencias del momento; así, por ejemplo, las lesiones epiteliales, las hepatectomías parciales o la pérdida sanguínea por hemorragia, aceleran los tiempos ciclares para que pueda conseguirse una rápida renovación de los elementos faltantes.

Todas estas modificaciones mencionadas se producen a expensas de cambios en la fase G_1, ya que las variaciones de las fases G_2 y D no son suficientemente operantes para responder de los cambios observados.

La permanencia, pues, de las células en la fase G_1 va a ser decisiva en el tiempo ciclar y así vemos que este hecho es de máxima significación tanto en tejidos normales como neoplásicos. En los tejidos del adulto no sometidos a procesos de renovación, por ejemplo músculo esquelético y neuronas, las células así diferenciadas permanecen indefinidamente en la fase G_1. Aún más, la función de G_1 en la regulación de la reproducción celular producida en la renovación de tejidos normales o neoplásicos queda demostrada por el hecho bien establecido de que células en cultivo, de todos tipos, pertenecientes a mamíferos, muestran que es precisamente en esta fase donde se produce la detención en la reproducción celular.

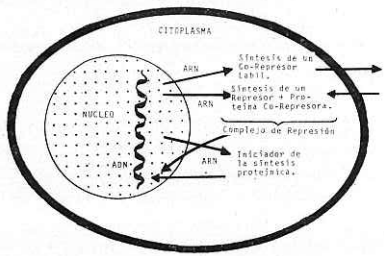
No sería pues aventurado pensar que en los organismos multicelulares se ha desarrollado también el mecanismo por el cual se rige la reproducción celular en células libres. También sería justificado pensar que lo que acontezca en esta fase G_1 juegue un papel de la mayor importancia en la pérdida de la regulación de crecimiento que aparece en las neoplasias.

Relacionado con todos estos hechos aparece el fenómeno de la inhibición de contacto. Si bien no se conoce exactamente cómo el contacto entre las superficies celulares impide el fenómeno de replicación cromosómica, se sabe que la inhibición del crecimiento que se produce en la fase G_1 puede desaparecer o ser inhibida por la transformación que inducen en las células ciertos virus, tanto del tipo ARN como del tipo ADN (polioma virus, simian virus 40, sarcoma viral de Rous). La transformación viral de las células diploides normales debe ser considerada como una liberación de la inhibición de contacto respecto a la emigración celular y a su reproducción.

Uno de los primeros signos de esta transformación es la emigración de las células desde el compartimiento G_1 hacia el ciclo mitósico, iniciándose la síntesis del ADN y transformándose la célula diploide en aneuploide. Con ésto, una célula normal queda convertida en una célula neoplásica.

Dado que el fenómeno de inducción viral puede ser también debido a la acción de agentes químicos cancerígenos, o de radiaciones, no es ilógico pensar que la transformación celular observada en cultivos constituye esencialmente el mismo proceso por el cual el cáncer se desarrolla *in vivo*.

Cabe pensar que la alteración sea debida a que los fenómenos bioquímicos que tienen lugar en la fase G_1 pierden su receptividad o su sensibilidad frente a un regulador específico para cada tejido (este regulador podría llamarse correpresor). En la figura 2 se esquematiza la regulación de la reproducción celular en un tejido y se desarrolla la hipótesis de



2 Esquema representativo del mecanismo de regulación de la reproducción celular. Este esquema conecta la hipótesis de autorregulación con el concepto de iniciación de la síntesis proteínica. (Véase texto). Fuente: *Prescott, D.M.: C.A. 22:262, 1972.*

autorregulación y el concepto de iniciador proteínico.

El primer hecho a consignar en la hipótesis de la autorregulación es que la diferenciación funcional de un tipo celular implica simultáneamente una modalidad característica de regulación del ritmo reproductor para ese tipo celular, ya que el ritmo de reproducción ha de subvenir y satisfacer tanto las células que se diferencian como el número de las que se pierden por muerte. Si esta autorregulación del ritmo es incompleta o defectuosa aparece un crecimiento neoplásico. Siguiendo el razonamiento de la hipótesis, se postula que, como parte del fenómeno de diferenciación funcional, cada tipo particular de célula establece y mantiene un microentorno específico mediante la adición al mismo de un represor de corta vida, que interacciona específicamente mediante rebote para inhibir la reproducción celular en este tipo de célula que precisamente fue la que originó el correpresor específico. Este correpresor es específico respecto al tejido y además ha de satisfacer las demandas o exigencias funcionales del correspondiente tipo celular, de suerte que sea capaz de originar hiperplasia o regresión de acuerdo con las exigencias funcionales, variables de un momento a otro, que el tejido muestre. Sin embargo, el correpresor nunca ha sido identificado químicamente, aunque la hipótesis parece correcta a través de la conducta observada en los sistemas celulares normales y neoplásicos.

El fracaso del mecanismo de autorregulación se traduce en un lanzamiento de las células que se encuentran en la fase G_1, al ciclo celular de replicación, y entrando en la fase de síntesis del ADN, o sea la aparición de una neoplasia.

Es de suponer que existen aquí disturbios genéticos inducidos por agentes cancerígenos, como virus, radiaciones, substancias químicas o incluso aparición espontánea del tumor. Aunque las modificaciones del cariotipo son extensas y ostensibles, diferentes también de neoplasia a neoplasia, no ha sido posible establecer una correlación entre el patrón de la modificación genética y un tumor específico. Sin embargo, es de suponer que en la base de todas estas alteraciones bioquímicas, y quizás en su origen, existan modificaciones genéticas. En la figura 2 se representan los postulados de la iniciación de la síntesis proteínica y de los mecanismos de autorregulación. La porción inferior del diagrama se refiere a la iniciación de la síntesis del ácido ribonucléico (ARN), inducida por una "proteína iniciadora" cuya síntesis está controlada por el nivel de transcripción a que se realiza la síntesis del ARN en su fracción mensajera, (ARNm). A su vez, la síntesis de este ARNm es reprimida por la porción del esquema situada sobre la llave horizontal, es decir, por el complejo constituido por una proteína represora y un correpresor, los cuales están siendo sintetizados continuamente y muestran especificidad para cada tipo celular.

En este sistema de represión de la síntesis de ARN, la proteína represora permanece dentro de la célula, en tanto que el correpresor establece un equilibrio espacial con el microentorno de la misma. Mientras exista cantidad suficiente del correpresor en el sistema, la síntesis de ARN estará reprimida, pero si la concentración eficaz del correpresor lábil en el microentorno celular es reducida, bien por una pérdida de elementos celulares o bien porque sea destruido en parte este cor-

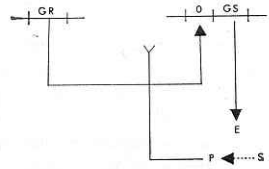
represor, el mecanismo de represión de la síntesis de ARN es debilitado debido a que la cantidad del complejo represor o correpresor también ha disminuido. En suma, pueden invocarse dos mecanismos: uno, el de iniciación de la síntesis de ARN y otro, el mecanismo de represión de esta síntesis, ejercido a través de la síntesis de ARNm, cuya producción es a su vez frenada por un correpresor lábil y por un sistema de represor y proteína correpresora. Vale la pena insistir en que este complejo represor de la síntesis de ARN posee dos componentes: la proteína represora, que permanece siempre intracelularmente, y el correpresor lábil, que reside en el microentorno celular.

Quizás en la base de todo este fenómeno exista una mutación del gen que rige la conducta de la proteína represora.

De todo lo expuesto deriva el hecho de que el nivel de regulación en el crecimiento celular es función del patrón de diferenciación del tipo celular; cuanto menor el grado de diferenciación funcional menos operante el desarrollo del mecanismo de regulación.

Muchos de los elementos del esquema de la figura 2 son teóricos; sin embargo, encuentran su apoyo en el estudio del mecanismo de regulación de la transcripción del ARN en microorganismos, que se ha demostrado experimentalmente.

Esta hipótesis conduce a un intento de comprensión del mecanismo de iniciación de la síntesis del ARN, así como informa sobre la pérdida de este mecanismo de regulación en los tejidos de los mamíferos. Quizá en la producción de neoplasias exista inicialmente un disturbio genético que conduzca a una pérdida del control sobre la iniciación de la replicación del ADN.



3 Representación esquemática de un mecanismo en el que interviene un gen estructural GS y un gen regulador GR en la producción de un producto P. (Véase texto). Fuente: *García, G. Actualidades Médicas y Quirúrgicas 1971. México, Academia Nacional de Medicina, 1971, p. 16.*

Congruente con esta hipótesis, en la figura 3 aparece representado esquemáticamente un mecanismo en el que interviene un gen estructural (GS) y un gen regulador (GR), produciéndose una substancia (P) que inhibe la acción del gen regulador sobre el operón (O) del gen estructural. Ahora bien, si este mecanismo de inhibición que el gen regulador ejerce sobre el gen estructural es interferido en algún punto, quizás por adición del producto P, se produce entonces la cesación del mecanismo de regulación de la producción proteínica, surgiendo entonces una síntesis de la misma y una producción celular irrefrenables.[2]

Intervención viral en la cancerogénesis

La hipótesis de que determinados virus pueden producir cáncer en el hombre no pasa en este momento de ser una extrapolación de lo que ocurre en el animal de laboratorio. Sin embargo, aunque esta extrapolación no fuera comprobada, siempre constituirían los virus un instrumento

valioso en el estudio del mecanismo genético de las neoplasias.

El hecho de que los virus oncogénicos contengan como máximo 50 genes, de los cuales sólo una minoría induce malignidad celular, hace que representen un sistema muy simple de estudio frente a las células de los mamíferos, las cuales posen dos o más millones de genes.

Los virus probablemente se originan a partir de organelos intracelulares ya que no poseen autonomía metabólica.

El componente viral identificable, maduro y capaz de infección, es el llamado virión, el cual consta de una o más moléculas de ADN o ARN recubiertas de un manto proteínico. Más adelante se verá cómo el virión puede liberarse de esta cubierta, apareciendo su verdadera naturaleza infectiva o, disfrazado con ella, penetrar en estructuras celulares que no lo reconocerían sin este disfraz.

Múltiples han sido las técnicas utilizadas para mostrar la identidad y la oncogenicidad de los virus: microscopia electrónica, cultivos, métodos inmunológicos, incluyendo pruebas de fijación de complemento y de inmunofluorescencia, así como la identificación de anticuerpos antivirales.

Los estudios epidemiológicos que tienden a establecer una asociación entre virus y cáncer persiguen las siguientes metas: *a*) Demostrar la transmisión de persona a persona o de animal a persona. *b*) Investigar el que cáncer y virus muestren variaciones solidarias en tiempo y/o localización geográfica. *c*) Demostrar que los cancerosos sufren infecciones debidas a virus específicos con más frecuencia que los conjuntos de control.

En lo que concierne al primer punto, existen hechos que concuerdan con el fenómeno de una aparente transmisión. Así, por ejemplo, Heath y col. comunican que entre los años 1957 y 1960 apareció un brote de leucemia aguda en niños de una comunidad de Illinois.[3]

Estadísticamente, es preciso determinar si estos núcleos o "claustros" aparecen con frecuencia aleatoria o si su incidencia es superior a la debida al azar. En este aspecto, se ha supuesto que la concentración familiar de cáncer sea debida a un componente genético. Sin embargo, estas concentraciones familiares pudieran ser debidas a la transmisión, tanto vertical como horizontal, de un agente infeccioso o, lo que es posible, al efecto que sobre el conjunto familiar ejercen elementos ambientales.

Quizás una manera de dilucidar este problema sería estudiando la incidencia de cáncer en miembros de un conjunto no ligado familiarmente pero sí expuesto al mismo entorno ecológico. Los hijos adoptados representarían un buen objeto de investigación.

En lo que concierne al segundo punto mencionado, respecto a variaciones concomitantes, múltiples son las enfermedades virales que muestran variaciones dependientes de la estación del año. Si se demostrara que algún cáncer humano tiene tales variaciones, podría pensarse en una etiología viral; sin embargo, la desconocida duración de los periodos de inducción e incubación haría casi imposible llegar a conclusiones válidas.

El estudio de poblaciones migratorias, que pasan de un área de determinado riesgo a otra de riesgo diferente, quizá proporcionaría información, bajo este aspecto, sobre la etiología de la enfermedad. En realidad, tan sólo se ha llegado a una inferencia poco rigurosa de que los "ele-

mentos ambientales" poseen alta potencia en la etiología del cáncer.

En lo que concierne a antecedentes de infección viral, no se ha podido llegar a conclusión alguna.

Virus oncogénicos

A continuación, se hará referencia a los virus que pudieran tener relación con el cáncer humano, entre los cuales están los de los grupos papova, adeno y herpes.

Virus tipo papova. Este grupo está constituido por virus con poca cantidad de ADN y en él se encuentran el virus del papiloma, el polioma virus y el simian virus (SV-40). La cubierta proteínica de estos virus es denominada cápside, que está formada por icosaedros y está constituida por 75 capsómeros.

El virus del papiloma produce, en el humano, la verruga vulgar y el papiloma laríngeo; el polioma virus y el simian virus (SV-40) crecen muy bien en cultivos y son excelentes para el estudio de la oncogénesis.

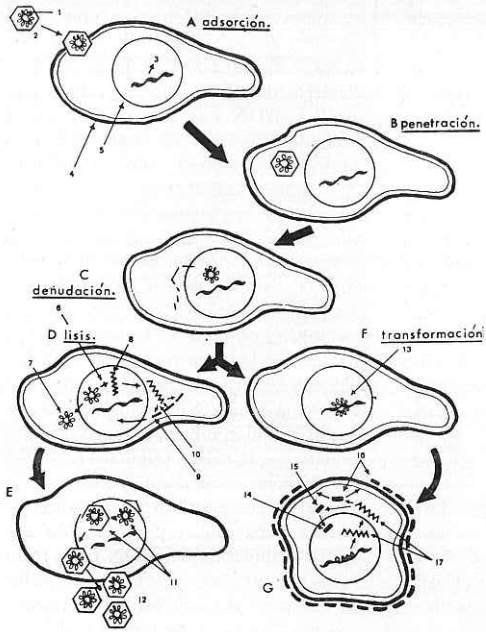
Respecto al SV-40, debe mencionarse un hecho de gran interés: para desarrollar vacunas antipolio se hacían cultivos de virus polio en células renales de mono; como resultado de la investigación de estas células, se demostró la existencia de un tipo de virus en ellas, que resultó ser el SV-40. Este virus fue eliminado inmediatamente de la obtención de vacunas, ya que si bien parece vivir en perfecta armonía y simbiosis con células renales de primates de cierta especie, es extraordinariamente letal para otras y ha podido demostrarse que las células normales pueden ser transformadas por él en células cancerosas, a partir de células embrionarias humanas cultivadas *in vitro*.

Ambos virus, SV-40 y polioma, son similares al virus del papiloma; sin embargo, son de mayor tamaño, con un diámetro de 40-45 nm. La exigua cantidad de ADN que poseen es suficiente para codificar 6 de 10 proteínas con un peso molecular de 20 000; sin embargo, esta pequeña cantidad de material genético que poseen contiene la información oncogénica. La posibilidad de conseguir mutantes "condicionales" en ellos, a los que se hará referencia más adelante, los hace objeto ideal para investigar el mecanismo genético de la oncogénesis.

Tanto el polioma como el SV-40 pueden ejercer en la célula dos efectos diferentes: la llamada infección productiva, con lisis celular, o bien, la transformación genética de la célula (figura 4).

El fenómeno de adsorción posee la siguiente secuencia: adsorción del virus por la membrana celular y penetración a la célula; denudación del ADN en la membrana nuclear; transcripción, en el núcleo, de una parte del ADN viral para constituir el ARN viral mensajero (ARNm); desplazamiento del ARNm viral hacia las proteínas "iniciales" involucradas en la síntesis del ADN viral, con lo que se perturba el metabolismo celular; replicación del ADN viral; transcripción del ADN viral progenitor para constituir el ARNm viral tardío; desplazamiento de este último para formar la cápside viral y otras proteínas; reunión del virus en el núcleo celular y, por último, lisis de la célula.[4]

La otra posibilidad es que la acción viral sea una transformación genética de la célula invadida, lo cual representa un cambio permanente y hereditario para ésta. Esto ocurre en un 40 por ciento aproximadamente de las células expuestas



4 Representación esquemática de la interacción del papova virus con las células. Aparecen aquí las dos posibilidades de acción viral: lisis y transformación. Fuente: *Allen, D. y Cole, W.: C.A. 23: 127, 1973.*

1: ADN del virión.
2: Virión tipo papova.
3: ADN del núcleo celular.
4: Membrana celular.
5: Núcleo celular.
6: Transcripción.
7: Replicación del ADN viral.
8: ARN mensajero.
9: Proteínas de la cápside.
10: ARN mensajero de desplazamiento.
11: Viriones reunidos.
12: Viriones de nueva formación.
13: ADN de integración viral en el genoma del núcleo huésped.
14: Antígeno "T".
15: Proteínas iniciales.
16: Antígeno tumoral específico en el transplante.
17: ARN mensajero.

al virus. En este proceso de transformación sólo se repiten algunos de los primeros pasos de la infección viral. La producción de las proteínas de la cápside y la liberación visible de viriones infectivos no llegan a producirse, no originándose la lisis de la célula. El fenómeno que aquí ocurre es la incorporación del ADN viral al genoma de la célula huésped, replicándose con él y modificando ciertas propiedades de la misma.

Existe una diferencia entre el polioma, donde tan sólo una fracción de su genoma es requerida para el fenómeno de transformación, y el SV-40, en el que la totalidad del genoma viral es incorporado al genoma de la célula huésped.

Este fenómeno de transformación y de malignización *in vitro* sólo significa que

se ha producido un cambio permanente y hereditario en las características del crecimiento celular, sin que pueda afirmarse que esto ocurra en la malignización *in vivo*, ya que es necesario el pase *in vitro* de las células transformadas, antes de que puedan transplantarse con éxito en receptores animales apropiados, donde darán origen a metástasis.[5]

El fenómeno de transformación se acompaña de la pérdida de ciertas respuestas celulares al control ambiental, tales como la inhibición de síntesis de ADN, denominada topoinhibición. Las células normales responden además al contacto con células vecinas, produciéndose su inmovilización (inhibición de contacto) y cesando en su división (inhibición mitósica). La pérdida de la topoinhibición puede también implicar a la inhibición mitósica.

Se supone que el bloqueo enzimático necesario para la síntesis premitósica de ADN es producido por un gen viral único ya que no es posible que existan tantos genes virales como enzimas han de ser inhibidas.[6]

El "antígeno T", virus específico del tumor, está involucrado en la síntesis del ADN celular (función inductora), apareciendo en el núcleo de la célula transformada pero no en el virus mismo.

El antígeno situado en la superficie de la célula transformada, específico para el virus, es el antígeno específico de transplante y responsable, en el animal receptor, de la respuesta inmune de rechazo.

Algo de gran interés y de muy reciente hallazgo es el descubrimiento de los "mutantes condicionales" del polioma virus, habiendo sido posible conseguir mutantes termosensibles, termodependientes (ts-3), cuya capacidad de replicación y de transformación celular depende de la temperatura. Cuando el sistema celular se encuentra a temperatura diferente a la de la acción del virus, retrocede a sus características morfológicas y funcionales normales. Ello implica que la presencia del genoma viral ha de ser permanente para que la transformación celular persista.[7] En suma, en estos "mutantes" la función inductora es termodependiente.

Ha sido sugerido que un único gen controle las características de la superficie celular y la síntesis del ADN. Esto representaría un *locus* específico en la malignización.

Los estudios epidemiológicos han identificado grupos de personas que, ya sea congénitamente o durante su vida, presentan un elevado riesgo frente a la aparición de ciertos cánceres. Pues bien, si los fibroblastos de estas personas se enfrentan *in vitro* a SV-40 muestran una sensibilidad superior frente a este virus, en comparación a la de las personas normales, de suerte que los coeficientes de transformación de fibroblastos podrían identificar personas con alto riesgo de desarrollar leucemias y otros cánceres.[8]

El virus SV-40 se puede hibridizar con alguno de los adenovirus, a los que más adelante se hará referencia; esto es, bajo ciertas condiciones de cultivo, el ADN del SV-40 se envuelve o "forra" con la cápside del adenovirus. El híbrido resultante aparece externamente como un adenovirus, que obtiene fácil acceso al interior de la célula, lo cual no conseguiría el SV-40. Una vez en el interior de la misma, se desnuda del disfraz, apareciendo el ADN libre con su poder cancerígeno intacto. Este fenómeno ha sido denominado humorísticamente por Harris "caballo de Troya".[9]

Existe la hipótesis de que la mayoría de las células normales contienen en el ADN de su genoma un fragmento "maligno", que pudiera compararse a una bomba sin espoleta. Si surge entonces la acción de radiaciones, de cancerígenos químicos, o una pieza complementaria de ADN o ARN, procedente de un virus, ellos actuarán como espoleta, que unida al fragmento que ya existía en las células, producen la explosión, es decir, el cáncer.

Otro interesante fenómeno de hibridación es la posibilidad de que el inocente virus de la influenza incorpore un fragmento de material genético de un virus cancerígeno. Podría ocurrir entonces que este virus de la influenza tuviera algo que ver con el carcinoma broncogénico del hombre, en asociación con el letal efecto del humo del cigarrillo, que sin duda alguna contribuye a la cancerización de este órgano.

Adenovirus. El grupo de los adenovirus está constituido por un conjunto de virus humanos que pueden originar cáncer en otros mamíferos. Se trata de virus que contienen ADN, son de mediano tamaño, y de los cuales, 31 pertenecen a la especie humana y 24 a otros vertebrados.

La estructura de su ADN es lineal, a diferencia del de los viriones tipo papova, en los cuales muestra una estructura circular. Quizá, esto signifique que la morfología molecular del ADN no posee especificidad respecto a su poder cancerígeno.[10]

Los adenovirus forman el antígeno T en la célula huésped, pudiendo producir tanto el fenómeno de transformación como el de infección abortiva. Característica de los mismos es que la totalidad de su genoma es integrado al ADN de la célula receptora.

Los adenovirus producen afecciones respiratorias y oculares en el hombre, pero no ha sido demostrado que puedan producir cáncer. En la actualidad, han sido casi completamente eliminados como responsables de oncogenicidad en el nombre

Virus de herpes. Los virus del herpes son los más frecuentemente asociados al cáncer humano. Son de dimensiones medianas y contienen ADN. Poseen una cubierta de lípidos, lo que los hace sensibles a la acción disolvente del éter.

El mecanismo de cancerización por estos virus no es conocido pero su reciente aislamiento de animales cancerizados y los estudios *in vitro* llevados a cabo sugieren su potencial de malignización.

Una característica de los virus de herpes es su tiempo de latencia, llegando a establecerse un equilibrio entre las células huésped y el virus. Este equilibrio se altera cuando aparece, por ejemplo, un enfriamiento de tipo trivial en las vesículas labiales, bien conocidas durante la aparición de la fiebre y producidas por *Herpes hominis (Herpes simplex).* Este mecanismo de latencia no es bien conocido; pudiera ser que se estableciese un enlace entre el ADN viral y el ADN de la célula huésped, similar al estado de lisogenia de ciertas bacterias infectadas por un bacteriófago. Otra posibilidad para explicar la latencia es que exista un portador del virus que limite la infección a un escaso número de células, ya sea debido a la presencia de anticuerpos, al estado metabólico de la célula huésped o a la presencia de interferón.

Un virus de tipo herpes cuyo comportamiento reviste gran interés, es el virus de Epstein-Barr (VEB), descubierto mediante microscopia electrónica en las cé-

lulas del linfoma de Burkitt estudiadas en cultivo. Este virus posee la característica de convertir linfocitos de sangre periférica, cultivados, en células linfoblastoides.[11]

La etiología viral del linfoma de Burkitt está confirmada, además de por el hecho de haberse aislado el virus en esta lesión, por las características epidemiológicas que muestra, como su localización geográfica, su escasa frecuencia incluso en las zonas afectadas, en regiones áridas con bajas temperaturas, y por último, la enfermedad suele aparecer tan sólo en personas jóvenes, excepto en emigrantes que, procedentes de áreas de bajo riesgo, se trasladan a otras de alto riesgo.

Se ha sugerido que la malaria o cualquier otra agresión al sistema retículoendotelial serían cofactores de la acción de este virus y que esta coincidencia sería en cierto modo necesaria para la aparición de la enfermedad.

También, actualmente se supone que este virus interviene en la producción de la mononucleosis infecciosa, lo cual es apoyado por estudios inmunológicos y epidemiológicos.[12] Así mismo, la presencia del VEB ha sido asociada a la producción del carcinoma de rinofaringe, si bien parece que aquí el virus fuera tan sólo un elemento de paso.[13]

Es importante mencionar la asociación del virus de Epstein-Barr con el carcinoma del cuello uterino. Debido a esto, se ha propuesto que esta neoplasia sea considerada fundamentalmente como una enfermedad venérea.[47]

Diversas investigaciones han mostrado una persistente asociación entre la presencia de anticuerpos contra Herpes virus hominis tipo 2 (HVH-2) y el cáncer cérvicouterino. Un 80 por ciento de las que padecen esta neoplasia muestran tales anticuerpos, en tanto que en las mujeres control la prevalencia es de alrededor de 30 por ciento. Existe, sin embargo, una fuerte objeción para valorar el sentido causal de esta coexistencia, y es que el coeficiente de los anticuerpos correspondientes al HVH-2 muestra una asociación inversa en relación a la clase social; esto es, que las mujeres de clase social más elevada, que son las que menos padecen la enfermedad, muestran la más alta prevalencia del virus, en tanto que las de condición económica más modesta, donde es máxima la incidencia de cáncer cérvicouterino, son las que menos frecuentemente presentan anticuerpos correspondientes a este virus. Otro hecho también en contra de la potencialidad cancerígena del virus del herpes, respecto al cáncer cérvicouterino, es la baja prevalencia de anticuerpos en mujeres con carcinoma intraepitelial. Este hecho sugeriría que la infección viral del cuello no es elemento causal de la enfermedad sino un hecho secundario.

Desafortunadamente, parece que el virus del herpes no es un elemento genuinamente causal en el cáncer de cuello uterino; si ello no fuera así, podría ejercerse una acción preventiva mediante la vacunación.

También ha sido establecida la posibilidad de una asociación del virus de Epstein-Barr con la enfermedad de Hodgkin en individuos jóvenes. Stewart[15] ha demostrado que un virus de tipo herpes apareció en una línea celular derivada de tejido de una joven que padecía linfogranulomatosis maligna. Así mismo, es importante el hecho de que las células de Reed-Sternberg, características de la enfermedad de Hodgkin, hayan sido identi-

ficadas en tejidos de enfermos que padecen mononucleosis infecciosa, enfermedad que, como se mencionó anteriormente, se atribuye al virus de Epstein-Barr.[16]

Es posible que la enfermedad de Hodgkin no sea una entidad nosológica única y que tan sólo una variedad de la misma sea aquélla en la que el VEB es operante.

Una prueba de la intervención de un agente infeccioso en la etiología de la enfermedad de Hodgkin es que entre los jóvenes de la ciudad de Nueva York, el riesgo de que padezcan la enfermedad es tres veces mayor en aquellos que han sido amigdalectomizados que en los que no lo han sido.[17] Sin embargo esta observación no ha sido confirmada en otras áreas geográficas.

Como complemento a todo lo hasta ahora descrito como información básica, aparecen los siguientes hechos. Gayo [18] y col. y Spiegelman [19-21] y col., en 1970, comunicaron el hallazgo de una polimerasa que actúa sobre el ADN y es dependiente del ARN, la cual está involucrada en el metabolismo de las células leucémicas humanas. Esta polimerasa ha sido identificada en linfocitos leucémicos humanos recogidos en fresco y es inactivada por el compuesto rifamicina, que es un derivado semisintético de la rifamicina B, el cual es un antibiótico obtenido a partir de *Streptomyces mediterranei*. La polimerasa actúa produciendo un híbrido ARN-ADN, esencial en ciertos momentos para la replicación de los virus oncogénicos. De este hecho se desprende la posibilidad de interferir selectivamente su crecimiento, mediante la quimioterapia, al evitar la formación del mencionado híbrido. Surge con esto una nueva ruta para la quimioterapia de ciertas afecciones malignas del sistema linfático.

Virus posiblemente oncogénicos en el hombre

En animales de laboratorio, que padecen leucemias, linfomas o sarcomas han sido identificadas partículas virales del llamado tipo "C", similares totalmente a las identificadas en humanos que padecen diferentes tipos de malignidad. También han sido identificadas partículas de otro tipo (HTV), muy semejantes a las encontradas en el herpes humano y al tipo viral herpético asociado etiológicamente a la enfermedad de Marck, forma más frecuente de la leucosis del pollo. Un tercer tipo de partículas corresponde al virus tipo "B", el cual se observa con gran regularidad en el cáncer mamario de la ratona y es idéntico a uno que se encuentra en cánceres mamarios humanos y en concentrados de leche de enfermas lactantes con cáncer mamario. Por el contrario, los micoplasmas frecuentemente encontrados con un elevado grado de pleomorfismo e identificados en múltiples tumores humanos, no parecen tener poder oncogénico alguno a pesar de haber sido aislados de la medula ósea y del plasma de enfermos con leucemia. La opinión actual es que se trata de simples contaminantes sin capacidad oncogénica genuina; sin embargo, poseen un gran valor por la constancia de su presencia como elementos de monitoreo en materiales cancerosos y en el empeño de aislamiento de ciertos virus.

Virus tipo "C". Estos virus, que contienen ARN, están adquiriendo una gran importancia, sobre todo a partir de los estudios de Gross, quien utilizó ratones de menos de 18 horas de nacidos, cuyo aparato inmunológico aún inmaduro ofrece posibilidades claras de inoculación, en

los cuales pudo demostrar la importancia de este virus en la producción de leucemias, incluso con cantidades pequeñísimas del mismo.

Las experiencias de Gross mostraron que no solamente los virus de tipo ADN son oncogénicos, sino que también los de tipo ARN pueden ser rigurosamente oncogénicos en mamíferos.

Para el estudio de los virus de tipo "C" las técnicas inmunológicas han sido de valor decisivo. En los trabajos realizados por Morton [22] en sarcomas humanos y en liposarcomas, se encontraron partículas que se consideraron como pertenecientes a virus de tipo "C". Según Morton, en estos tumores existiría un antígeno sarcoma-específico. Parece, pues, establecido que un agente viral sea factor etiológico en los sarcomas humanos.

A estos virus de tipo "C" se les da actualmente tal importancia que a partir de 1970 se estableció una hipótesis unitaria de la etiología del cáncer. El genoma de los virus de tipo "C" sería, según esta hipótesis, la causa viral más importante en la generalidad de los cánceres. El genoma viral ARN representaría un elemento natural de transmisión hereditaria y podría llegar a concebirse que fuese la causa fundamental en la aparición espontánea de cánceres. Esta oncogenicidad potencial producida por el genoma viral con ARN llegaría a manifestarse por la intervención de ciertos agentes, tales como radiaciones, aberraciones fisiológicas endógenas, efectos genéticos y mutaciones.

Aparece aquí la hipótesis de Huebner y Todaro,[23, 24] quienes proponen que las células de probablemente todos los vertebrados poseen genomas virales tumorales de tipo RNA y de modalidad "C", prototipos de los cuales serían los virus de los sarcomas aviarios descritos por Rous y por Gross en el virus de la leucemia murina. Estos autores postulan que estos genomas pueden ser transmitidos verticalmente de célula madre a célula hija como parte esencial de un mecanismo hereditario. La regulación genética del huésped y la intervención de represores, así como la acción de cancerígenos ambientales, serían los elementos que modularan la expresión del estado neoplásico potencial, regulando el genoma viral a que nos referimos.

Esta hipótesis considera el cáncer como un suceso biológico natural, determinado tan sólo por la modificación de los mecanismos de represión de los oncógenos virales específicos. Esta interferencia con los mecanismos de represión proporcionaría una base para la elaboración de una teoría unitaria del cáncer, congruente tanto con la existencia de cánceres espontáneos como con la de los producidos por agentes físicos o virales. Existe aquí una coincidencia con lo establecido por Monod en su hipótesis de genes estimulantes y genes represores en la síntesis de proteínas de los ácidos nucleicos.

Defectos genéticos, genes mutantes y toda clase de agentes inductores, así como el proceso de envejecimiento, serían mecanismos que disminuyen la potencia de represión ejercida por la homeostasis normal del huésped sobre los "virógenos" y "oncógenos". Virógenos serían aquellos elementos genéticos que codifican la información para la producción de virus infecciosos completos. Oncógenos son los cistrones del genoma viral que codifican información tan sólo para la producción de materiales que originan efectos neoplásicos en la transformación de la célula normal.

Quizás en esta fase, a nivel celular, los mecanismos sistémicos inmunológicos y hormonales no estén implicados en el proceso oncogénico, aunque sí serán decisivos más tarde en la determinación del cáncer como entidad clínica en el animal completo.

De la hipótesis de Huebner y Todaro deriva de manera inmediata que un control eventual del cáncer podría ser ejecutado a nivel celular, modulando el mecanismo de represión y evitando que llegue a producirse la expresión oncogénica. Esto a nivel celular, a nivel de organismo íntegro, mediante el mantenimiento o estimulación de "proyectiles inmunológicos" cuyos blancos serían las proteínas de las células tumorales, cuya existencia es el efecto inevitable de una expresión genética anormal conducente al estado neoplásico.

Es verosímil que la expresión embriónica del genoma viral sea un fenómeno biológico general y que posea una misión funcional en el desarrollo embriológico. Por lo tanto, es factible que este virus "C" sea potencialmente capaz de influenciar tanto el desarrollo embriológico como el neoplásico.

El conocimiento cada vez más completo del control genético quizás dé la clave y el significado de este fascinante genoma, encontrado cada vez con mayor frecuencia en células embrionarias y tumorales.

El descubrimiento de la polimerasa ARN-dependiente, antes mencionada, ha sugerido a Temin [25, 26] la siguiente especulación sobre la función de esta enzima: las células en los organismos multicelulares podrían intercambiar información entre moléculas que contienen ARN. La polimerasa transcribiría la información de estas células a componentes ADN complementarios. En este momento, la intervención de otras enzimas celulares —endonucleasas y ligasas— produciría fracturas y nuevos enlaces entre los fragmentos fracturados y otros distintos, también conteniendo ADN. Todas estas "fracturas" y "pegaduras" se traducirían en un intercambio dinámico de segmentos de ácidos nucleicos, protovirus o viriones, entre las células del huésped. La producción de estos disturbios y "remiendos" en los ácidos nucleicos conduciría a la aparición de nuevas secuencias en las células en que ellos ocurren. Por lo anterior, Temin supone que como consecuencia de todos estos malabarismos genómicos y moleculares, surja el elemento oncogénico. Esta hipótesis difiere, pero no excluye a la teoría de Huebner, en la cual el agente oncogénico está presente en la célula cancerizada como unidad preformada.

De cualquier forma, ambas hipótesis explicarían el hallazgo frecuente de virus tipo "C" en múltiples cánceres, incluso en los espontáneos, ya que establecen de manera firme un mecanismo de información ARN-ADN, a expensas de la ADN-polimerasa ARN-dependiente, actuando sobre los viriones de los virus tumorales que contienen ARN.

Virus tipo "B". La importancia de estos virus deriva del hallazgo, mediante microscopia electrónica, de partículas de virus ARN en diversos tejidos humanos, principalmente en el cáncer mamario.

Dentro de este grupo se han encontrado tres virus probablemente oncogénicos: uno, obtenido en un primate subhumano, *Macacus rhesus,* y dos procedentes de humanos. Este hallazgo ha conducido a la suposición de que virus de este tipo pu-

dieran ser considerados como elementos oncogénicos en animales situados en peldaños superiores de la escala animal.

Todaro y col.[27] y Lesfargus[28] han encontrado virus ARN en cultivos de líneas celulares procedentes de diferentes casos de cáncer mamario humano; habiéndose totalizado 56 hallazgos de este virus, todos ellos identificados en cánceres humanos. Moore y col.[29] encontraron partículas similares a las del virus tipo "B" del cáncer mamario de la ratona, en 5 de 65 leches de mujeres normales en Filadelfia. Estudios ulteriores aún no publicados comunican una frecuencia mucho mayor de tales partículas en leches procedentes de los siguientes grupos: 6 de 10 mujeres normales pertenecientes a familias con una gran incidencia de cáncer mamario (Brennan, Detroit, Mich.), y 12 de 30 mujeres normales de un grupo humano genéticamente bastante homogéneo, en el sector de Parsi de Bombay, en la India.

Chopra y Feller[30, 31] encuentran estas mismas partículas, pertenecientes supuestamente a virus oncogénicos de tipo ARN, en una de 43 mujeres que no padecían neoplasia alguna, y en tres de doce mujeres que habían tenido cáncer mamario; sin embargo, estos investigadores describen su hallazgo como la identificación de virus ARN-similares, que semejan o recuerdan a los virus ARN oncogénicos (todas estas investigaciones fueron hechas en leches).

De todas suertes, sea que estas partículas representen la existencia de virus realmente oncogénicos, o bien sean tan sólo imágenes que acompañan o que aparecen durante la verdadera oncogenicidad, su valor en el diagnóstico y en las pruebas de escrutinio es enorme.

Es un hecho conocido la enorme incidencia del cáncer mamario en los Estados Unidos de Norteamérica y es de esperar que para el año 2 000 ésta sufra un incremento de 25 por ciento aproximadamente. Es obvio que el desarrollo de métodos de manipulación virológica que puedan identificar mujeres en alto riesgo, posee un enorme valor para el control e incluso la prevención de esta afección neoplásica.

A continuación se mencionan los requisitos para considerar a un virus como potencialmente oncógeno.

1. Detección del virus en la tumoración.
2. Propagación del virus en cultivos celulares o posibilidad de inoculación del mismo en animales de laboratorio.
3. Demostración de las propiedades inductoras de oncogenicidad del virus.
4. Demostración de una asociación etiológica del virus candidato con el cáncer humano.

En lo que concierne a la detección del virus en el tumor, la posición actual dista de la concepción clásica, según la cual el virus actuaría por un mecanismo de "pica y huye", siendo identificable en la iniciación del proceso, pero eludiendo su presencia en el desarrollo del mismo. Actualmente esto se considera inexacto y parece demostrado que la presencia del virus, o evidencias de su existencia, son perceptibles durante toda la evolución de la neoplasia. Esta concepción actual es importante ya que si el virus ha de ser condición necesaria y suficiente para la persistencia del tumor, quizás pudiera bloquearse su acción oncogénica mediante manipulaciones de la polimerasa a la cual se ha hecho referencia anteriormente,

que interviene en la formación del híbrido ADN-ARN, complejo de codificación necesario para la persistencia en el desarrollo y evolución del tumor. También se indicó que la rifamicina inhibe selectivamente varias enzimas, como la polimerasa mencionada, y que su acción se ejerce exclusivamente sobre las células tumorales y no sobre las sanas.

Respecto al tercer requisito establecido, es decir, que pueda demostrarse el poder inductor de neoplasias por el virus, una vez obtenido éste del tumor humano e inoculado a un animal de laboratorio, puede afirmarse que aún en el caso de que el resultado de la inoculación sea positivo, ello no constituye una prueba terminante de que el virus sea realmente oncogénico en el huésped humano del que procede. Este hecho representaría, en rigor, tan sólo la posibilidad de que su potencia oncogénica en el animal sea también operante en el hombre, pero de ninguna manera que sea la causa del tumor de que procede. La prueba crucial que aclararía el problema es impracticable, ya que sería necesaria la inoculación del virus en un individuo singénico o alogénico respecto al huésped que inicialmente desarrolló el tumor.

Han sido también intentadas experiencias de inoculación del virus humano a primates, ya que la proximidad genética de estos animales proporcionaría una mayor información sobre el fenómeno. Para aumentar la susceptibilidad de estos animales, generalmente recién nacidos, ha sido utilizada la timectomía, la irradiación total y la administración de drogas inmunodepresoras. Es la impresión de los investigadores en este campo que un resultado aclaratorio del problema ha de tardar varios años en conseguirse.

Por último, la evidencia de la oncogenicidad de un determinado agente viral en el hombre podría conseguirse, al menos parcialmente, mediante estudios epidemiológicos o a través de la vacunación con un antígeno específico del virus, que habría de producir una disminución ostensible de la incidencia en grupos humanos que se sabe son candidatos a padecer cáncer. Este y otros hechos establecen una posibilidad, quizás remota, respecto a una vacunación contra algunos cánceres.

Respecto a la demostración de una asociación etiológica entre un virus y un cáncer humano, los postulados de Koch y el análisis de la medida en que son satisfechos son quizás un punto de partida. Bien es verdad que tales postulados fueron establecidos para enfermedades infecciosas producidas predominantemente por agentes bacterianos y que han de ser difícilmente extrapolables para las afecciones virales. El primer postulado, que dice que el agente etiológico ha de ser encontrado en todos y en cada caso de determinada enfermedad y no en sujetos normales o afectos de otro padecimiento, no es satisfecho, no solamente en el caso de los cánceres, sino en la generalidad de las enfermedades virales, siendo muy difícil recuperar e identificar el agente viral en los tejidos afectados.

Rivers ha introducido un mecanismo de investigación que sustituiría la exigencia del primer postulado de Koch. Se basa en la demostración de un aumento del título de anticuerpos específicos en el suero de los enfermos, de una muestra obtenida en fases iniciales de la enfermedad, a otra tomada durante la convalecencia. Sin embargo, este criterio no significa una prueba evidente de la presencia

permanente del virus y del antígeno correspondiente.

La técnica que mayor información puede proporcionar en este momento es la inmunológica, que puede llegar a establecer una inferencia respecto a la presencia del antígeno viral. La utilización de anticuerpos específicos para la identificación de éste representa quizás un intento de que el primer postulado de Koch sea satisfecho.

Respecto al segundo postulado, según el cual el agente patógeno debe ser cultivado, en la actualidad no existe la posibilidad de satisfacerlo en la virología oncológica. Sin embargo, con los modernos métodos de cultivo y purificación de virus, podría ser posible la inducción de cepas prototipo purificadas del virus posiblemente oncógeno, para la producción de un anticuerpo monotípico que ulteriormente podría ser utilizado en la búsqueda del antígeno viral específico en los enfermos que padecen un tipo particular de tumor.

Las conclusiones de tipo práctico y de implicación terapéutica de todo lo dicho hasta ahora, serían las siguientes:

a) En ciertas condiciones, el único modo de replicación de un virus oncogénico es a través de una molécula híbrida ARN-ADN. Esto hace factible interferir selectivamente este paso mediante quimioterapia, utilizando agentes que bloqueen la formación del híbri-

Cuadro 1 Virus "tumorales" capaces de replicar y/o transformar células humanas

Nombre común del virus	Tipo	Huésped de origen	Replicación/ transformación
Virus tumorales conocidos			
Sarcoma del pollo	ARN	Pollo	T
CELO	ADN	Pollo	T
Sarcoma del ratón	ARN	Ratón	R, T
Leucemia del ratón	ARN	Ratón	R
H. saimiri	ADN	Mono	R
Yaba	ADN	Mono	T
SV-40	ADN	Mono	R, T
Híbridos	ADN	Mono-hombre	T
Sarcoma del gato	ARN	Gato	R, T
Leucemia del gato	ARN	Gato	R
Adeno (tipo 12) humano	ADN	Hombre	R, T
Virus de Epstein-Barr	ADN	Hombre	R, T
Virus tumorales sospechados			
Influenza	ARN	Hombre	R
Partícula en sarcoma	"C"	Hombre	R
Herpes 2	ADN	Hombre	R
Herpes 1	ADN	Hombre	R
Partícula en mama humana	ARN	Hombre	R
Otros			
Shope papilloma	ADN	Conejo	R
Partícula en mama de mona	ARN	Mono	R

Fuente: *Rayscher, F.J.: En: Cancer medicine. Holland, J.F. y Frei, E. (Eds.). Filadelfia, Lea & Febiger. 1973.*

do; evitando de esta manera la replicación del virus.

b) De acuerdo con la hipótesis de Huebner y Todaro, la manipulación de los agentes represores haría que la potencialidad de elementos preoncogénicos del organismo mismo no llegara a expresarse clínicamente.

En el cuadro 1 se enlistan los virus posiblemente oncogénicos, clasificados en tres grupos: *a)* Virus tumorales conocidos; *b)* virus tumorales sospechosos, y *c)* otros virus. Esta tabulación representa el conocimiento actual respecto a la verdadera potencia cancerígena de los virus identificados.

La intervención viral en la cancerogénesis puede representarse por dos modelos: en el primero, el modelo previrus, un fenómeno inicial de infección celular viral conduciría a la integración del genoma viral cancerígeno. En el segundo modelo, modelo virus oncogénico, ya existiría inicialmente una codificación del ADN del genoma celular en la dirección de la cancerización, manifestada después a expensas de la acción de agentes extrínsecos.

Si se quisiera resumir en pocas palabras la intervención viral en la cancerogénesis humana, se podría decir que los virus aparecen unas veces como elementos rigurosamente causales —esto esencialmente en experiencias de laboratorio—, pero que en la mayoría de los casos, y esto es aplicable exclusivamente al hombre, los virus ocasionalmente parecen jugar papel esencial, pero en la mayoría de los casos no son protagonistas sino simples acompañantes, comparsas en el fenómeno básico. Unas veces requieren procesos de hibridación, de disfraz, para penetrar en el interior de las células y ejercer allí su acción; otras, necesitan ser complementados por fragmentos moleculares, y solamente en estas copulaciones pueden actuar en forma oncogénica. Seguramente, en la mayoría de los casos, su acción en un cáncer humano requiere de la intervención de otros elementos. En otras palabras, en muchos o en pocos casos, tan sólo es un factor, quizás necesario y excepcionalmente suficiente para la cancerización.

Intervención inmunológica en la cancerogénesis

En 1959, Thomas [32] escribe: "Es característica universal de los organismos multicelulares mantener la uniformidad del tipo celular..." El fenómeno de rechazo del homoinjerto representaría el mecanismo primario de defensa natural frente a la neoplasia. McFarlane Burnet [33] resume en las siguientes palabras su punto de vista en el problema: "En los vertebrados de sangre caliente y larga vida se producen cambios genéticos hereditarios en las células somáticas, en estimable proporción; de estos cambios, algunos representan pasos hacia la malignidad. Es una necesidad en la evolución de las especies que exista algún mecanismo para eliminar o inactivar esta célula mutada, potencialmente peligrosa; para ello se postula el hecho de que el mecanismo de eliminación es de naturaleza inmunológica".

La intervención de procesos inmunológicos en las neoplasias malignas ha sido establecida por los siguientes hechos:

1) La reactivación de células malignas, quiescentes durante largos años después de un tratamiento eficaz, que recuperan su actividad debido muy pro-

bablemente a una depresión inmunológica.

2) La asociación, cada vez más frecuentemente observada, entre disturbios producidos por deficiencia inmunológica de origen congénito y afecciones linfoproliferativas malignas.

Aparece aquí una serie de síndromes bien conocidos en la actualidad, manifestados todos ellos por insuficiencia inmunológica, en los que se produce la mencionada asociación con una frecuencia mucho más elevada que la que habría de esperarse de un simple mecanismo aleatorio.

3) Producción de neoplasias malignas en los receptores de riñones transplantados. Es obvio que el hecho aquí producido es que la supresión inmunológica artificial previa al transplante, permite el desarrollo de clonas celulares inhibidas hasta entonces en su crecimiento por la homeostasis del huésped.

Por último, y dentro de esta misma fenomenología, se ha observado que cuando por inadvertencia era transplantado un riñón canceroso, el receptor sufría una carcinomatosis generalizada, la cual desaparecía inmediatamente al ser suspendido el tratamiento inmunodepresor. Esto quiere decir que al no ser canceroso el receptor, tan pronto como le fue restituido su potencial inmunológico, fue capaz de destruir por sí solo el cáncer en él injertado.

La intervención inmunológica en la génesis de neoplasias malignas humanas ha tomado un nuevo impulso debido a los siguientes y recientes hallazgos:

a) Burnet [33] ha establecido de manera definitiva el concepto de la "vigilancia inmunológica".

b) La regresión espontánea de algunas formas de cáncer, tanto en tumores sólidos como en leucemias agudas.

c) La correlación de un buen pronóstico con la existencia de infiltración linfocitaria del tumor primario.

d) La existencia de dos cúspides de máxima incidencia de tumores malignos, correspondientes a la infancia y a la senectud. Sabemos que en estas épocas de la vida, tanto en los animales como en el hombre, los mecanismos inmunológicos carecen de potencia suficiente.

e) La gran frecuencia de carcinomas intraepiteliales y la relativamente baja incidencia de los cánceres invasores correspondientes. Así por ejemplo, estudios histológicos de las glándulas suprarrenales de niños pequeños han mostrado una incidencia mucho más elevada de modificaciones malignas, que la frecuencia final de neuroblastomas clínicamente perceptibles en la población general.

Pudiera argüirse que todos los hechos mencionados no implican más que una evidencia indirecta de la intervención inmunológica y no una unívoca relación de causalidad. Es concebible que exista una base genética que condicione la deficiencia inmunológica, aumentando la susceptibilidad para la malignización y que el decremento de la respuesta de rechazo del huésped nada tenga que ver con la patogénesis del tumor. De la misma forma, bien es posible que la quimioterapia crónica sea mutagénica y que la aumentada incidencia de mutaciones somáticas producida por ella, conduzca a la malignización más bien que a una inmunodepresión de origen químico. Una última posibili-

dad es que los daños tisulares originados por las drogas, activen virus oncogénicos saprófitos de los tejidos.

Es fundamental el conocimiento de que existen dos tipos de deficiencia inmunológica asociados al cáncer. La primera es la deficiencia inmunológica no específica, que se hace más ostensible cuando la enfermedad se disemina. El segundo tipo de deficiencia es la específica para el tumor en particular, y está relacionada con la liberación de antígenos tumorales que actúan suprimiendo las defensas locales del huésped, incluso cuando sólo existe el tumor primario. La diseminación temprana parece ser originada por este mecanismo de insuficiencia inmunológica local, en tanto que la diseminación tardía habría de ser debida al mecanismo inespecífico de incompetencia inmunológica.

Conocimiento de muy reciente adquisición es la identificación de antígenos tumorales humanos, siendo muy significativo el hecho de que algunos de ellos hayan sido encontrados en tejidos fetales, estableciéndose así un enlace entre la biología fetal y la cancerogénesis.

Los antígenos tumorales humanos identificados hasta ahora son: la α-fetoglobulina del hepatoma maligno; el antígeno carcinoembriónico del cáncer de colon; las sulfoglicoproteínas del jugo gástrico fetal, asociadas al cáncer de estómago; glicolípidos tumorales, que representan antígenos aislados de cánceres gastrointestinales; la globulina-T, que es un anticuerpo frente a alguno de los glicolípidos mencionados, y la isoenzima de Regan, fosfatasa placentaria presente en el suero de 10 a 20 por ciento de enfermos con cánceres del aparato digestivo.

La significación de la asociación entre estos antígenos tumorales y productos fetales, consiste en que ha de pensarse que en un tumor canceroso se realiza una desdiferenciación o retrodiferenciación bioquímica, retrocediendo a una situación primitiva en la evolución embriológica, debida seguramente a un fenómeno de depresión homeostática.[34]

Expuesto de manera esquemática, el sistema inmune de un organismo, cuya función es la de reconocer en él mismo lo que le es propio y lo que genéticamente le es ajeno, para rechazarlo, puede definirse como una respuesta mixta frente a estructuras de moléculas extrañas al huésped, que llegaron a penetrar en su organismo.

Existen dos tipos fundamentales de respuesta inmune:

a) La aparición de proteínas séricas denominadas anticuerpos o inmunoglobulinas. Estas inmunoglobulinas reaccionan frente al antígeno ligándose a él, cuando el individuo ha sido previamente inmunizado.

b) La aparición de linfocitos pequeños, que pueden actuar específicamente frente al antígeno.

La primera forma de respuesta es, pues, serodependiente, en tanto que la segunda es célulodependiente. Esta última probablemente sería la más importante en la respuesta inmunológica antitumoral en el hombre, en tanto que la presencia de anticuerpos, si bien es significativa de respuesta, puede no ser favorable, ya que parece que el suero de un canceroso posee los denominados "factores de bloqueo", que impiden que se manifieste la eficaz respuesta linfodependiente. Esto se produciría porque los anticuerpos séricos "forran" a las células tumorales, protegiéndolas.

En la actualidad, estos bloqueadores han sido identificados químicamente y existen procedimientos quimioterápicos capaces de anularlos, los cuales, al ser administrados al organismo canceroso, permiten que actúe la respuesta célulodependiente.

Estos factores de bloqueo parecen estar constituidos por complejos de antígenos tumorales solubilizados e inmunoglobulina 7S, circulantes en el suero del paciente canceroso. Su acción no parece estar indefectiblemente ligada al fracaso terapéutico, ya que a veces actúan en forma sinérgica con el efecto beneficioso de los linfocitos sensibilizados, y en otras ocasiones bloquean la acción de éstos.

No obstante esta incertidumbre, parece haber sido establecido el hecho de que una quimioterapia discreta y apropiada puede contrarrestar su acción desfavorable. El producto más eficaz en este aspecto es el arabinósido de citosina, el cual, administrado en pequeñas dosis al inicio de la inmunoterapia, contrarresta el efecto de las inmunoglobulinas 7S. El estudio detallado de estos factores de bloqueo y de su mecanismo de acción se debe a Hellström y col.[35]

También ha sido posible observar efectos inmunológicos quizá no decisivos en la cancerogénesis inicial propiamente dicha, pero sí concomitantes con neoplasias malignas. Así por ejemplo, se ha investigado ampliamente la existencia de deficiencia inmunológica en asociación con la enfermedad de Hodgkin. Desde hace largo tiempo se ha observado que los enfermos de esta afección muestran una susceptibilidad incrementada frente a ciertos tipos de infección; por ejemplo, las enfermedades producidas por hongos y, especialmente, la tuberculosis. También se ha notado que en presencia de enfermedad de Hodgkin existía una alteración y disminución de la hipersensibilidad diferida frente a antígenos sensibilizantes como el dinitroclorobenceno (DNCB). Esto era tanto más evidente cuanto más activa era la enfermedad.

Todo ello hace pensar que los pacientes con enfermedad de Hodgkin presentan un defecto específico en la inmunidad celular. Su insuficiente capacidad para rechazar homoinjertos y para mostrar reacciones de transferencia de linfocitos, así como la existencia de bajas cantidades de este tipo de células, hablan también a favor de esta hipótesis.[36, 37] Hersh y col.[38] han demostrado la incapacidad de estos enfermos para mostrar respuesta inmune primaria. Quizá en la base de estas anomalías intervenga el que los linfocitos de estos enfermos *in vitro,* muestran una capacidad disminuida para responder a estímulos mitogenéticos y para sufrir transformación linfoblastoide.[39] Lo que parece evidente es que el defecto inmunológico, comprobable en la conducta de los linfocitos, evoluciona paralelamente a la enfermedad, desapareciendo al producirse la remisión de ésta.

También se ha estudiado intensamente la deficiencia inmunológica en enfermos de leucemia linfocítica crónica. Cone[40] observó un aumento en las reacciones de hipersensibilidad retardada; por ejemplo, frente a la picadura de mosquitos.[41] También en este padecimiento se observa que los linfocitos responden pobremente a la estimulación mitogénica *in vitro.*[42] Parece ser que la leucemia linfocítica crónica es una proliferación anormal de un clono de células B, lo cual explicaría la deficiencia en la formación de anticuerpos y su similitud con el mieloma múl-

tiple. En el sarcoma de células reticulares se han observado fenómenos parecidos.

En lo que respecta a los tumores sólidos, los estudios de Levin y col.[43] han podido demostrar que los enfermos muestran una alteración en la hipersensibilidad diferida, así como un defecto en los fenómenos de inflamación local. Estas deficiencias desaparecen tan pronto como es extirpado el tumor.

También ha sido posible demostrar que conforme el tumor sólido evoluciona, aparece una respuesta blastogenética perturbada en los linfocitos cultivados *in vitro,* frente a una gran variedad de agentes mitogenéticos.[44] Esto sería debido a un factor sérico que inhibiría la blastogénesis linfocitaria.[45] Este factor parece estar relacionado con algunos inhibidores de la proliferación celular que recientemente han sido descubiertos y descritos, los cuales serían liberados por una gran variedad de tejidos en crecimiento.[46] Un segundo tipo de deficiencia inmunológica, asociado con tumores metastásicos, ha sido descrito en sistemas animales. Se trata de una deficiencia específica al tumor. La masa tumoral inhibe la respuesta inmune contra ella misma, tanto local como sistémicamente, en tanto que otras reacciones inmunológicas y de inmunocompetencia permanecen normales en general.

Alexander y Hall [47] han observado que la respuesta linfoblástica de un ganglio linfático después de la inyección de antígeno tumoral, queda completamente inhibida si un tumor en crecimiento activo ocupa la vía de drenaje del ganglio estimulado.

El fenómeno de "favorecimiento" tumoral no sería en realidad una deficiencia inmunológica, a pesar de que presenta la misma imagen que ésta, sino una interferencia con la inmunidad efectiva y específica, condicionada a la célula.

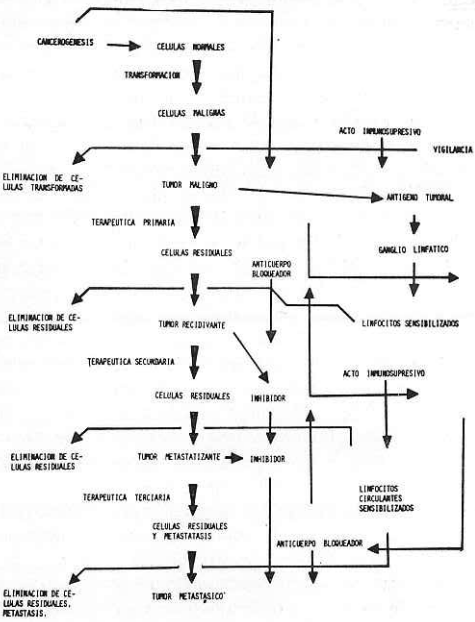
Cualquiera que sea el mecanismo de la deficiencia inmunológica inespecífica asociada al cáncer, actualmente existe suficiente evidencia para sugerir que esa deficiencia está involucrada en el fenómeno y define el pronóstico de la neoplasia. Prueba de esto es que en sistemas animales en los cuales se induce una supresión inespecífica de la respuesta inmune mediante suero antilinfocítico, timectomía, administración de agentes químicos o irradiación, el crecimiento tumoral aumenta y se establece la diseminación de la neoplasia maligna.

Sokal y Aungust [48] han observado que los pacientes con enfermedad de Hodgkin en fase activa pueden ser sensibilizados con vacuna BCG, respondiendo ulteriormente a la terapéutica, entrando en remisión y mostrando una prolongada supervivencia. Por el contrario, aquellos enfermos con similar actividad neoplásica, que no pudieron ser sensibilizados con BCG, no entraron en remisión.

Eilber y Morton [49] estudiaron una serie de enfermos con melanoma maligno inmediatamente antes de realizar una cirugía supuestamente curativa. Estos pacientes fueron inmunizados con dinitroclorobenceno (DNCB), y se determinó cuáles habían sido sensibilizados por el producto, comparando esta respuesta con la evolución posterior a la cirugía. Noventa por ciento de los pacientes libres de neoplasia un año después de la intervención habían sido sensibilizados por el DNCB. De los casos que no pudieron ser operables, solamente 5 por ciento pudo ser sensibilizado por el compuesto. De aquellos que parecían libres de enfermedad después de cirugía, pero que recidi-

varon un año más tarde, sólo 10 por ciento pudieron ser sensibilizados por el DNCB. Es decir, el estado de deficiencia inmunológica parece estar asociado con un mal pronóstico, a pesar de que el enfermo aparezca libre de su enfermedad después de cirugía radical.

Un estudio muy interesante es el realizado por Cheema y Hersh, acerca de enfermos sometidos a quimioterapia a causa de tumores sólidos metastatizantes.[50] La quimioterapia suprimió la respuesta blastogénica de los linfocitos en todos los pacientes; sin embargo, una fracción de los mismos mostró una rápida recuperación de esta respuesta en un plazo de 9 días a partir de la suspensión de la quimioterapia. Este último grupo mostró un buen pronóstico; por el contrario, aquellos enfermos cuyas respuestas linfocíticas permanecieron inhibidas por un largo periodo después de la quimioterapia, no mostraron regresión alguna de sus tumores y presentaron corta sobrevida. Este y otros estudios muestran que mientras la inmunocompetencia persista después de quimioterapia, el resultado es favorable. El retorno a hipersensibilidad diferida, poderosa, o a respuestas blastogénicas linfocíticas *in vitro,* bien frente al antígeno primario o al secundario, muestran remisión de la enfermedad; por el contrario,



5 Hipótesis unitaria que intenta relacionar los mecanismos inmunológicos con la etiología y con la historia natural del proceso maligno, incluyendo las modificaciones potenciales que introduce la terapéutica. Fuente: *Hersh, E.M. y col.*[51]

aquellos pacientes que pierden su capacidad de respuesta antes y después de la terapéutica, nunca alcanzan un buen pronóstico.

Si bien ninguno de estos estudios muestra de manera inequívoca una relación estricta entre pronóstico o inmunocompetencia, sí sugieren fuertemente que esta correlación existe.

Hersh y col.[51] establecen la llamada hipótesis de unificación (fig. 5), en la que las células malignas estarían surgiendo constantemente mediante mutación en los tejidos normales de un individuo. Un mecanismo de vigilancia, basado en la función inmunológica de los linfocitos circulantes derivados del timo, eliminaría estos focos de malignidad, siempre que su número no sea excesivo.

Diversos episodios de incompetencia inmunológica, tales como los producidos por infecciones virales, permiten que estos focos de células malignas crezcan hasta adquirir un número imposible de ser controlado por el mecanismo inmunológico de rechazo. Por otro lado, el crecimiento continuo de estos focos neoplásicos queda asegurado por la liberación de antígenos tumorales en el drenaje linfático y por la parálisis inmunológica subsiguiente de los ganglios linfáticos tributarios. Si surge entonces una terapéutica eficaz —sea cirugía, radioterapia o quimioterapia—, la masa tumoral es reducida a un número de células susceptible de ser controlado por los efectos inmunológicos represores normales. Si aparece entonces otra acción inmunodepresora, manifestándose nuevos focos residuales de células tumorales, reaparece la limitación inmunológica, pudiendo aparecer focos de diseminación metastásica. Estos efectos inmunodepresores son de acción general y conducen a un colapso de la defensa sistémica y a una aceleración del crecimiento y de la diseminación tumoral. La terapéutica ortodoxa puede actuar de nuevo y, especialmente en tumores como coriocarcinoma, leucemia aguda y linfomas malignos, permite la reanudación del mecanismo de rechazo inmunológico. Es en este punto donde debe intentarse incrementar los mecanismos de defensa del huésped a través de inmunoterapia, pudiéndose obtener un equilibrio entre el impulso de crecimiento y el mecanismo de represión, logrando finalmente la curación del tumor maligno diseminado. Si no se procede en esta forma y en este instante, el tumor alcanza dimensiones para las cuales se producen efectos inmunosupresores inespecíficos que originan un abatimiento general de las defensas del huésped, lo cual conduce a que la diseminación se acelere.

En suma, según esta hipótesis, la deficiencia inmunológica sería el hecho central responsable de la etiología y patogénesis del cáncer. Aun tumores muy pequeños pueden originar parálisis específica en la función defensiva de los ganglios linfáticos, siendo capaces también de liberar materiales inmunodepresores no específicos. Cada clase de cáncer posee un defecto inmunológico quizás específico. El pronóstico de un tumor maligno está relacionado íntimamente con la inmunocompetencia del huésped, tanto local como sistémica, y las medidas terapéuticas de todo tipo deben ser basadas en el conocimiento firme y riguroso de estos efectos. No puede esperarse que la inmunoterapia en particular sea efectiva en un huésped inmunológicamente incompetente.

Si se intentara expresar en pocas palabras la intervención de los fenómenos

inmunológicos en la cancerogénesis, habría que decir que no existe una prueba suficientemente poderosa para pensar que la deficiencia inmune sea el hecho inicial en la cancerogénesis, pero lo que sí es evidente es que no es posible ignorar, ni en la aparición de una neoplasia maligna ni en su evolución ulterior, la intervención inmunológica y que quizás ésta, como característica intrínseca y demostrativa de la situación del huésped, sea el elemento determinante en el futuro del enfermo. El ignorar este hecho conduce a incomprensión del fenómeno cancerológico y, frecuentemente por desgracia, a instauración de terapéuticas que sólo resultan en la activación y diseminación de la neoplasia maligna.

Resumen e intento de conclusiones

1. En este momento existe una serie de elementos de investigación y de hallazgos parciales de factores que intervienen en mayor o menor medida en los mecanismos de cancerogénesis.

2. En ocasiones, estos elementos son fundamentalmente extrínsecos, bastando su acción para producir la malignización, hecho que puede conseguirse en el animal de laboratorio, pero que de seguro no actúa de tal manera, exclusiva, en el humano.

3. Conocemos las fases finales del disturbio de la regulación del crecimiento, que originan la aparición de una cepa celular cuyo genoma la induce inexorablemente a una reproducción sin mecanismos normales de regulación, con lo que adquiere la capacidad de progresar, agredir e invadir.

4. En la génesis de las neoplasias humanas es precisa la convergencia y coexistencia de un conjunto de factores, cada uno de los cuales puede ser necesario pero no suficiente para promover la malignización; así por ejemplo, sería trivial pensar que el tabaco solo produce la cancerización del epitelio bronquial, pero, si se asocia a otros elementos, unos intrínsecos al organismo víctima, otros quizás de tipo ecológico, se integra la constelación capaz de producir el cáncer primitivo.

5. El estudio de los diferentes conjuntos de factores que originan la cancerización de los órganos, es la labor del futuro. Es muy verosímil que ellos sean diferentes para los diversos tipos de neoplasias, aunque en nuestro desconocimiento actual quizá sólo presenciemos la escena final de un drama en el cual muchos actos son totalmente ignorados por nosotros.

De todas suertes, la profundización en el conocimiento biológico que está realizándose en la actualidad hace pensar y esperar que no tarde el momento en que la solución del problema de los cánceres sea un incidente colateral, haciendo posible integrar nuevas rutas de investigación, de las cuales en este momento sólo alcanzamos a percibir parciales conexiones entre las mismas.

REFERENCIAS

1. Killander, D. y Zetterberg, A.: *Quantitative cytochemical investigation of the relationship between cell mass and initiation of DNA synthesis in mouse fibroblast, in vitro.* Exp. Cell. Res. *40*:12, 1965.
2. Monod, J. y Jacob, F.: *General conclusions: Teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth and differentiation.* Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. *26*:389, 1961.
3. Heath, C.W. Jr. y Hasterlik, R.J.: *Leukemia among children in a suburban community.* Amer. J. Med. *34*:701, 1970.
4. Green, M.: *Oncogenic viruses.* Annu. Rev. Biochem. *39*:701, 1970.

5. Macpherson, I.: *The characteristics of animal cells transformed in vitro.* Adv. Cancer Res. *13*:169, 1970.
6. Kit, S.: *Viral-induced enzimes and the problem of viral oncogenesis.* Adv. Cancer Res. *11*:73, 1968.
7. Eckhart, W.; Dubecco, R. y Burger, M.M.: *Temperature-dependent surface changes in cells infected or transformed by a thermosensitive mutant of polyoma virus.* Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. *68*:283, 1971.
8. Miller, R.W. y Todaro, G.J.: *Viral transformation of cells from persons at high risk of cancer.* Lancet *1*:81, 1969.
9. Harris, R.J.C.: *The history of cancer research.* En: Harris, R.J.C. (Ed.).: *What we know about cancer.* Londres, George Allen, 1970, p. 73.
10. Fenner, F.J.: *The genetics of animal viruses.* Annu. Rev. Microbiol. *24*:297, 1970.
11. Diehl, V.: *Effect of a herpes group virus (EBV) on growth of peripheral leukocyte cultures.* In Vitro *4*:92, 1969.
12. Niderman, J.C.: *Prevalence, incidence and persistence of EB virus antibody in young adults.* New Engl. J. Med. *282*:361, 1970.
13. Henley, W.: *Antibodies to Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma, other head and neck neoplasms, and control groups.* J. Nat. Cancer Inst. *44*:225, 1970.
14. Terris, M. y Calmann, M.C.: *Carcinoma of the cervix: An epidemiologic study.* J.A.M.A. *174*:1847, 1960.
15. Stewart, S.T.: *Viruses in human tumors. I. Hodgkin's disease.* J. Nat. Cancer Inst. *43*:1, 1969.
16. Lukes, R.J.; Tindle, B.H. y Parker, J.W.: *Reed-Sternberg-like cells in infectious mononucleosis.* Lancet *2*:1003, 1969.
17. Vianna, N.J.; Greenwald, P. y Davies, J.N.: *Tonsillectomacy and Hodgkin's disease: The lymphoid tissue barrier.* Lancet *1*:431, 1971.
18. Gayo, R.C.; Yang, S.A. y Ting, R.C.: *RNA dependent DNA polymerase of human acute leukemic cells.* Nature *228*:927, 1970.
19. Spiegelman, S.; Burny, A.; Das, M.R.; Keydar, J.; Schlom, J.; Travnicek, M. y Watson, K.: *Characterization of products of RNA-directed DNA polymerases in oncogenic RNA viruses.* Nature *227*:563, 1970.
20. Spiegelman, S.; Burny, A.; Das, M.R.; Keydar, J.; Schlom, J.; Travnicek, M. y Watson, K.: *RNA directed DNA polymerase in oncogenic RNA viruses.* Nature 227:1029, 1970.
21. Spiegelman, S.; Burny, A.; Das, M.R.; Keydar, J.; Schlom, J.; Travnicek, M. y Watson, K.: *Synthetic DNA-RNA hybrids and RNA-RNA duplexes as templates for the polymerases of the oncogenic RNA viruses.* Nature *228*:430, 1970.
22. Morton, D.L.; Hall, W.T. y Malmgren, R.A.: *Human liposarcomas: tissue culture containing foci of formed cells with viral particles.* Science *165*:813, 1969.
23. Huebner, R.J. y Todaro, G.J.: *Oncogenesis of RNA tumor viruses as determinants of cancer.* Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. *64*:1087, 1969.
24. Huebner, R.J.; Kellof, G.J.; Sarma, S.P.; Law, W.T.; Turner, H.C.; Gilden, R.V.; Oroszlan, S.; Meir, H.; Myers, D.D. y Peters, R.L.: *Group specific antigen expression during embryogenesis of the genome of the C-type-RNA tumor viruses: implications for ontogenesis and oncogenesis.* Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. *67*:366, 1970.
25. Temin, H.M.: *Malignant transformation of cells by viruses.* Perspect. Biol. Med. *14*:11, 1970.
26. Temin, H.M.: *The protovirus hypothesis: Speculation on the significance of RNA-directed DNA synthesis for normal development and for carcinogenesis.* J. Nat. Cancer Inst. *46*:III, 1971.
27. Todaro, G.; Green, H. y Swift, M.R.: *Susceptibility of human cells to transformation by SV40.* Science *153*:1252, 1966.
28. Lesfargus, E.Y. y Moore, D.H.: Cit. por Rauscher, F.J. y O'Conner, T.E. En: Holland, J.F. y Frey, E. (Eds.).: *Cancer medicine.* Filadelfia, Lea & Febiger, 1973.
29. Moore, D.H.; Charney, J.; Kramarsky, G.; Lesfargus, E.Y.; Sarkar, N.H.; Brennan, M.J.; Burrows, J.H.; Sirsat, S.M.; Paymaster, J.C. y Vaidya, A.B.: *Search for a human breast cancer virus.* Nature *229*:611, 1971.
30. Chopra, H.C. y Feller, W.F.: *Virus-like particles in human breast cancer.* Texas Rep. Biol. Med. *27*:945, 1969.
31. Chopra, H.C.; Jensen, E.M.; Zelljadt, I.; Mason, M.M. y Woodside, N.J.: *Inefectivity of cell cultures by a virus isolated from a mammary carcinoma of a rhesus monkey.* J. Nat. Cancer Inst. *46*:127, 1971.
32. Thomas, L.: *Discussion.* En: Lawrence, H.S. (Ed.).: *Cellular and humoral aspects of the hypersensitivity state.* Nueva York, Hoeber Medical Books. 1959, p. 529.
33. Burnet, F.M.: *The concept of immunological surveillance.* Progr. Exp. Tumor Res. *13*:1, 1970.
34. Gold, P.: *Embryonic origin of human tumor-specific antigens.* Progr. Exp. Tumor Res. *14*:43, 1971.
35. Hellström, I.; Sjögren, O.O.; Warner, G. y Hellström, K.E.: *Blocking of cell mediated tumor immunity from patients with growing neoplasms.* Int. J. Cancer 7:226, 1971.
36. Aisenberg, A.C.: *Studies on delayed hypersensitivity in Hodgkin's disease.* J. Clin. Invest. *41*:1964, 1962.
37. Aisenberg, A.C.: *Lymphopenia in Hodgkin's disease.* Blood *26*:1037, 1965.
38. Hersh, E.M.; Curtis, J. y Harris, J.E.: *Host defense mechanisms in lymphoma and leukemia.* En: *Leukemia-lymphoma: A collection of papers presented at the Fourteenth Annual*

Clinical Conference on Cancer, 1969. Chicago, Year Book Medical Publishers. 1970, p. 146.
39. Everson, T.C.: *Spontaneous regression of cancer.* Ann. N. Y. Acad. Sci. *114*:721, 1964.
40. Cone, L. y Uhr, J.: *Immunological deficiency disorders associated with chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma.* J. Clin. Invest. *43*:2241, 1964.
41. Wood, R.I.: *Exaggerated delayed hypersensitivity to mosquito bites in chronic lymphocytic leukemia.* Blood *26*:257, 1965.
42. Oppenheim, J.; Whag, J. y Frei, E.: *Immunologic and cytogenetic studies of chronic lymphocytic leukemia cells.* Blood *26*:121, 1965.
43. Levin, A.G.; McDonough, E.; Miller, D.G. y Southam, C.: *Delayed hypersensitivity responses to DNFB in sick and healthy persons.* Ann. N. Y. Acad. Sci. *120*:400, 1964.
44. Gatti, R.A.; Garrioch, D. y Good, R.A.: *Depressed PHA responses in patients with non-lymphoidma lignancies.* En: Harris, J. (Eds.): *Proceedings of the Fifth Leukocyte Culture Conferences.* Nueva York, Academic Pres, 1970, p. 339.
45. Silk, M.: *Effect of plasma from patients with carcinoma on in vitro lymphocyte transformation.* Cancer *20*:2088, 1967.
46. Rounds, D.E.: *A growth-modifying factor from cell lines of human malignant origin.* Cancer Res. *30*:2847, 1970.
47. Alexander, P. y Hall, J.G.: *The role of immunoblasts in host resistance and immunotherapy of primary sarcomata.* En: Klein, G. y Weinhouse, S. (Eds.): *Advances in cancer research.* Nueva York, Academic Press, 1970, v. 13, p. 1.
48. Sokal, J. y Aungust, C.W.: *Response to BCG vaccination and survival in advance to Hodgkin's disease.* Cancer *24*:128, 1969.
49. Eilber, F.R. y Morton, D.L.: *Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery.* Cancer *25*:362, 1970.
50. Cheema, A.R. y Hersh, E.M.: *Patient survival after chemotherapy and its relationship to in vitro lymphocite blastogenesis.* Cancer *28*:851, 1971.
51. Hersh, E.M.; Gutterman, J.V. y Mavligit, G.: *Immunotherapy of cancer in man.* Springfield, Charles C Thomas, 1973, p. 13.

III LA CIRUGIA COMO METODO TERAPEUTICO

MANUEL QUIJANO *

A pesar del sin duda benéfico entusiasmo actual por los adelantos en las ciencias básicas, que ayudan a la comprensión del cáncer o los cánceres y las muy probables aplicaciones prácticas que de ahí se derivarán, todavía ahora, en 1974, puede decirse que los mejores resultados terapéuticos en la mayoría de las localizaciones del cáncer se obtienen por medio de tratamiento quirúrgico, ya sea aislado o combinado con otros métodos como la radio o la quimioterapia. Empero, es preciso admitir que tal vez se haya llegado al límite de las posibilidades de desarrollo de este método terapéutico y que, como estos resultados no son a veces muy optimistas, la mejoría en el pronóstico de los tumores malignos tenga que esperarse de otras disciplinas médicas o biológicas y que la cirugía quedará, cuando más, como coadyuvante terapéutico de utilidad para ciertos tumores.

Situación actual

La terapéutica quirúrgica del cáncer se basa en principios tradicionales como es su conformación de acuerdo a la naturaleza anatomopatológica de la lesión, al sitio de la misma, su extensión y tratamiento previos. Se sabe que debe diseñarse para extirpar todo el tejido maligno

* Académico numerario.

sin romper su continuidad —la llamada resección en bloque—, y realizarse sin mortalidad o morbilidad muy elevadas. Por último, en lo posible, debe intentarse evitar la exagerada mutilación y las deformidades, disfunciones o limitaciones que hagan la vida del sobreviviente poco digna de ser vivida.

La práctica y la técnica quirúrgicas, para la mayor parte de las localizaciones de los tumores malignos, se establecieron en sus bases anatómicas y fisiológicas desde hace varios decenios; así mismo, desde hace ya mucho tiempo se establecieron también las limitaciones de los procedimientos curativos, las indicaciones y los alcances de los procedimientos paliativos. No puede decirse que haya habido avances espectaculares desde hace ya algún tiempo. Los adelantos recientes se han dirigido hacia la preparación más adecuada de los sujetos que van a ser operados, a la posibilidad de sostenerlos con mayor seguridad en el periodo postoperatorio temprano o tardío, al conocimiento más profundo de las alteraciones de la homeostasis, a la utilización más racional de las transfusiones y la administración de líquidos, a la prevención y el diagnóstico oportuno de las complicaciones respiratorias, circulatorias, de la coagulación, infecciosas y otras, a la comprensión más adecuada del papel de la nutrición y la ventilación, y por último, a la posibilidad de utilizar instrumentos más precisos, más sensibles, ubicuos y versátiles, que den mayor y más oportuna información sobre el estado del enfermo, sus necesidades y sus peligros. Todo ello se ha reflejado en un descenso de la mortalidad operatoria; no obteniéndose, desgraciadamente, una mejoría paralela en los resultados a largo plazo.

Otro punto en el que desde hace mucho tiempo se ha llegado a un criterio definitivo, el cual muy probablemente permanecerá vigente por un tiempo prolongado, es el de las operaciones paliativas. Puede decirse que ellas tienen su lugar propio en la terapéutica del cáncer, para aliviar síntomas o para reducir la gravedad de la enfermedad y propiciar el beneficio de otros métodos. Ejemplos de estas posibilidades pueden encontrarse con facilidad; tales son el alivio del dolor, de una obstrucción, de ulceraciones infectadas, de hemorragias pequeñas y repetidas o constantes, lo cual es de una gran utilidad para algunos enfermos que desde otro punto de vista están condenados. Es más, universalmente se acepta la limitación de estos tratamientos paliativos y en la mente de médicos y cirujanos de todos los servicios está el que la prolongación de la vida por sí sola puede no ser un buen objetivo y que el cirujano debe resistir presiones familiares que, con la mayor buena fe, en ocasiones sólo desean prolongar la agonía.

Resultados

Ha sido costumbre desde hace muchos años juzgar los méritos o limitaciones de un procedimiento terapéutico para el cáncer, considerando el número de pacientes que, una vez diagnosticados o tratados, sobreviven al cabo de cinco años. Este concepto no está basado en un capricho sino en consideraciones racionales, aunque en ocasiones tiende a convertirse en una superstición. El fundamento principal es que se supone que la disminución en el grupo de población formado por personas que han tenido un cáncer específico y han sido tratadas con procedimientos poten-

cialmente curativos, es igual a la de un grupo de personas que no tuvieron cáncer. en otras palabras, se consideran sinónimos la sobrevida de cinco años y la curabilidad de un tumor específico con un procedimiento determinado.

El informar la sobrevida a cinco años puede resultar adecuado para ciertos tumores e inadecuado para otros, en los que debe emplearse un lapso de 10 ó 15 años. Es importante recordar que dicho análisis debe contrastarse con la sobrevida de un grupo humano semejante en sexo, edad y medio ecológico, y también que el concepto de sobrevida a cinco años como dato estadístico aislado puede ser, no nada más una superstición errónea, sino un factor muy negativo para la actitud terapéutica, ya que contradice la conveniencia de individualizar cada caso para fines de diagnóstico y tratamiento. En efecto, para ciertos tumores —como el cáncer de páncreas, de estómago, de pulmón y otros—, las cifras de curabilidad son tan bajas en el grupo total que pueden propiciar una desesperanza sistemática, olvidando que algunos enfermos sobreviven cinco o más años. Aunque escasos, los éxitos ocurren y los afortunados están ahí para validar el procedimiento.

El juicio de cualquier método terapéutico del cáncer debe hacerse considerándolo dentro de los límites del contexto en que puede producir curación. En otras palabras, no hay que olvidar que en determinadas situaciones la aplicación de una técnica quirúrgica logra extirpar un proceso maligno antes de que se extienda, antes de que sean viables las células tumorales descamadas y sean llevadas por la linfa o la sangre; en esas condiciones se está realizando una operación curativa, que salva un caso particular; para el individuo salvado, como es obvio, el procedimiento tuvo un 100 por ciento de éxito.

Una segunda ventaja no despreciable es la de la acumulación de casos semejantes, lo cual permitirá al médico reestudiarlos y descubrir algunos denominadores comunes que aisladamente no permitían concebir esperanzas y que pueden ser factores que ayuden a un juicio más adecuado del pronóstico. Puede pensarse inclusive en otra razón para continuar operando casos que no parecen tener grandes esperanzas en las estadísticas globales, y es el refinamiento de la técnica, la educación de las nuevas generaciones y el mantenimiento de una destreza en los cirujanos ya formados, lo que ayudará en casos ulteriores.

En interés de nuestros enfermos y de nuestra progenie quirúrgica, debe categorizarse, pues, en entidades, la curabilidad de las lesiones malignas, tomando en consideración varios factores y no sólo los conocimientos estadísticos. Es conveniente, por último, no insistir tanto en la enseñanza sobre las estadísticas de sobrevida como sobre los principios quirúrgicos del tratamiento del cáncer y desarraigar de nuestro inconsciente un sentimiento de desesperanza que en nada ayudará a la medicina ni a los enfermos.

Actitud optimista o pesimista

Revisiones de un gran número de casos de un tumor en especial, que abarcan varios decenios, *v. gr.* de 1930 a 1960, revelan en primer lugar que para ciertas localizaciones, como el cáncer del intestino grueso, la incidencia permanece constante; que en otros casos, como en el cáncer del pulmón, la frecuencia aumenta, y que en algunos, como en el carcinoma de es-

tómago, en ciertos países tiende a disminuir. Por otro lado, esas revisiones muestran que la curabilidad, juzgada por la sobrevida a cinco años, no ha aumentado considerablemente en los últimos 30 ó 40 años y que la pequeña mejoría puede explicarse por la disminución de la mortalidad operatoria. Es más, la elevación de las cifras de operabilidad y de resecabilidad de algunos tumores se debe más al aumento en la audacia de los cirujanos que a la oportunidad de la operación o del diagnóstico, a la eficacia de los novedosos métodos modernos de exploración, o a las campañas para hacer consciente al público en general de la conveniencia de recurrir a una atención competente cuando aparecen signos o síntomas ominosos.

De ahí que se adopten a veces actitudes extremas de optimismo o pesimismo. Ambas actitudes, en principio, son indebidas y equívocas: la actitud optimista, que trata de exprimir las cifras, depurar las estadísticas, analizar sólo los casos favorables, no incluir los casos perdidos en la observación a largo plazo, formar grupos demasiado homogéneos y por ello irreales, o insistir sobre lo deplorable de los resultados con medidas no quirúrgicas, no conduce sino a decirse a sí mismo mentiras piadosas como las que se utilizan tanto con los enfermos con cáncer. Pero, por otra parte, la actitud pesimista y sombría, en que se exageran los malos resultados a largo plazo, los escasos efectos de las campañas para la detección oportuna, la casi imposibilidad para adelantar el diagnóstico, ya que la proporción de casos en que se encuentran metástasis ganglionares no tiende a disminuir, y la ineficacia de la educación del público en general, puede llevar a un triste conformismo y a negarle a muchos la oportunidad de una sobrevida de magnitud variable pero que podría ser constructiva y útil, tanto personal como familiar o socialmente.

Avances de la terapéutica quirúrgica

En la terapéutica de todos los aparatos y sistemas hubo la tendencia hace algunos años a extender la cirugía a límites demasiado amplios, demasiado radicales, pero ahora se tiende a recapacitar y a valorar en su justa medida la alteración del funcionamiento general del organismo y a tomar en consideración inclusive la apariencia exterior del enfermo. En algún tiempo se preconizó la revisión operatoria a los 6 y 12 meses después de la primera intervención (el llamado *second look*), pero los resultados no correspondieron a las esperanzas. La tendencia actual, aparecida hace ya algunos años y que intenta razonablemente expanderse en el futuro próximo, es la combinación de métodos quimio o radioterápicos antes, durante o después de la cirugía, y para muchas localizaciones de la enfermedad maligna puede decirse que este método ha logrado una mejoría en la sobrevida a dos y tres años después de la operación, aun cuando la curabilidad a lapsos mayores no se logre modificar. Cuando menos, se superó la etapa en que los diversos métodos terapéuticos se consideraban competidores y excluyentes; es más, la preocupación actual es usarlos en combinación integrada e inteligente, no a usar cada uno a la mitad de sus potencialidades. El futuro parece más promisorio para la quimioterapia local o general y es de justicia mencionar que se aprecia una tendencia a realizar estudios prospectivos de estas combinaciones, utilizando los mejores métodos estadísticos y ampliando el acopio

de enfermos con los de muchas instituciones de diferentes regiones o países. Aun cuando son difíciles, este tipo de contribuciones serán más confiables y útiles.

El método terapéutico basado en principios inmunológicos, evidentemente puede considerarse como el más adelantado, por la firmeza de sus bases científicas y el que puede tener mayor éxito en un futuro no muy lejano. Pero, según el desarrollo que ha tenido hasta el presente, es muy probable que en la casi mayoría de los casos vaya a necesitar combinarse con algún procedimiento quirúrgico para extirpar la mayor cantidad posible de tejido productor de antígenos y volver más eficaz la modificación del sistema inmunológico, o sea la meta actual del tratamiento.

Por último, un cambio importante de avance de la terapéutica quirúrgica radica en los procedimientos de rehabilitación: las prótesis ortopédicas, las técnicas de cirugía plástica y cosmética, y algunos métodos para la reconstrucción de la continuidad de aparatos o sistemas (como del digestivo, con las bolsas yeyunales o la interposición del colon en el lugar del esófago, o del urinario, con la formación de bolsas ileales), no por ser paliativas carecen de importancia pues pueden procurar una diferencia positiva muy grande en la evolución de algunos casos.

De cualquier manera, no puede menos que asentarse que para mejorar el pronóstico del cáncer sometido a tratamiento quirúrgico tiene que seguir confiándose en la posibilidad de un diagnóstico más temprano y recomendarse evitar la demora en la atención adecuada, la cual a veces se debe al enfermo pero en ocasiones es debida al médico.

Programas de lucha contra el cáncer

Como todos sabemos, existe una comisión de la Subsecretaría de Asistencia, dedicada a la lucha contra el cáncer, la cual está encargada de realizar estudios epidemiológicos, organizar campañas de detección temprana de algunos tumores, y de crear instituciones especializadas para el tratamiento adecuado de las diferentes neoplasias. Sin embargo, no sería malo que, a un nivel inferior, se formaran comisiones de los consejos de especialistas que se han estado creando en los últimos años, para promover la disponibilidad de atención de la más alta calidad para todos los enfermos cancerosos. Es digno de conocer el ejemplo puesto por el Colegio Americano de Cirujanos, que desde hace más de 30 años formó una comisión parecida, que ejerce su acción en los nosocomios públicos o privados de toda la Unión Americana. Valiéndose exclusivamente de su autoridad moral, se arroga el derecho de colocar a las diferentes instituciones hospitalarias en diversas categorías de autorización para hacer tratamiento del cáncer; solicita al personal médico de ellas que implante una organización estructurada especialmente para el fin previsto y establece una serie de exigencias que sirven para clasificar los hospitales. Entre éstas están las instalaciones físicas para evaluar en forma integral a cualquier enfermo, las posibilidades de definir y llevar a cabo programas terapéuticos, la vigilancia adecuada a largo plazo, las capacidades de rehabilitar a los enfermos y las posibilidades para detectar nuevos focos, de evaluar críticamente la eficacia del programa y, finalmente, para establecer un registro de todos los datos valiosos.

Por supuesto que aunque se reconoce que hay solamente un nivel aceptable de atención médica para los enfermos con cáncer, está previsto que no todas las instituciones tienen la misma amplitud de acción y que algunos pequeños hospitales, con facilidades y personal calificado, pueden realizar tratamientos de la más alta calidad para cánceres de algunos sitios anatómicos solamente. Puesto que no es práctico, ni económicamente posible, que en todos lados haya especialistas de todas las disciplinas o equipos complejos y caros, se prevé que los hospitales pequeños acepten la responsabilidad de conseguir con rapidez consultas especializadas o tratamientos con equipos sofisticados en su propia planta o en otra institución cercana. El ideal al que se tiende es que todo enfermo pueda ser tratado en forma adecuada cerca de su casa o de su comunidad, por razones obvias sobre las cuales no parece ser necesario insistir.

En resumen, todos los hospitales que acepten la responsabilidad de diagnosticar y tratar enfermos con cáncer, deben ser capaces de proporcionar lo siguiente:

1. Atención multidisciplinaria para todos los enfermos con cáncer.
2. Seguridad de una atención de calidad, para lo cual es preciso el establecimiento de una auditoría médica interna y externa.
3. Rehabilitación, bien sea en la propia planta o en instituciones con las que se establezcan pactos pertinentes.
4. Atención a largo plazo, con un adecuado registro de los pacientes y reevaluaciones periódicas.
5. Docencia y adiestramiento para estudiantes graduados en diferentes disciplinas, educación continua para los médicos de planta e información adecuada para el resto de los médicos de la comunidad.

Si estos son ideales que parecen lejanos de alcanzarse, no por ello debe demorarse la iniciación de estos programas; y si fuera éste el único de los resultados de este simposio de tendencias actuales en oncología, seguramente la Academia Nacional de Medicina lo consideraría como muy positivo.

REFERENCIAS

1. Bradham, G. B.: *Attitude, technique and chance in the use of panchreaticoduodenectomy.* Surg. Gyn. Obst. *134*:833, 1972.
2. Hawley, P. R.; Westerholm, P. y Morson, B. C.: *Pathology and prognosis of carcinoma of the stomach.* Brit. J. Surg. *57*:877, 1970.
3. Langman, M. J. S.: *The epidemiology of gastrointestinal cancer.* Gut *8*:315, 1967.
4. Mackman, S.; Curreri, A. R. y Ansfield, F. J.: *Second look operation for colon carcinoma after fluorouracil therapy.* Arch. Surg. *100:* 527, 1970.
5. Wynder, E. L.; Kmet, J.; Dungal, N. y Segi, M.: *An epidemiological investigation of gastric cancer.* Cancer *16*:1461, 1963.
6. Wynder, E. L.; Kajitani, T.; Ishikawa, S.; Dodo, H. y Takano, A.: *Environmental factors of cancer of the colon and rectum.* Cancer *23:* 1210, 1969.

IV TENDENCIAS ACTUALES EN LA QUIMIOTERAPIA DEL CANCER

MARIO SILVA-SOSA *

Tradicionalmente, el manejo de los enfermos con cáncer estaba en las manos de los cirujanos y los radioterapeutas. A partir de 1946 se inició el uso de agentes químicos citotóxicos y en los años siguientes, se descubrieron cada vez más medicamentos que son capaces de beneficiar a los pacientes en forma evidente y aumentó el conocimiento de la farmacología de estas drogas y de algunos de los aspectos del crecimiento celular. Actualmente, con los adelantos obtenidos durante los últimos 28 años, el quimioterapeuta ocupa en el tratamiento del cáncer un lugar tan prominente como el del cirujano y el radioterapeuta. Por supuesto, el cáncer localizado debe ser extirpado quirúrgicamente o tratado en su sitio de origen con radioterapia agresiva, pero desafortunadamente, un grupo muy importante de enfermos llegan a la atención médica cuando la neoplasia ya no es resecable, cuando ya ha recidivado después del tratamiento primario o cuando ya tienen metástasis distantes. Estos casos y aquellos de neoplasias sistémicas son tributarios de la quimioterapia convencional.

Actualmente, se acepta que todo enfermo con cáncer debe ser manejado no por un solo médico, sino por un grupo de ellos que incluya cuando menos a un internista, un oncólogo médico quimioterapeuta, un cirujano y un radioterapeuta. El tratamiento final debe ser decidido después de la discusión de cada caso en particular por el grupo médico mencionado.

El campo de la quimioterapia ha crecido en forma muy acelerada durante los últimos diez años y puede afirmarse que su progreso será a un ritmo mayor en los años futuros. No solamente se contará con mayor número de drogas, cada vez más efectivas, sino que se conocerá más acerca de la etiología y la patogenia del cáncer, se agregarán nuevas combinaciones y métodos de administración de las drogas, más útiles y menos tóxicas y todo esto se traducirá en resultados terapéuticos cada vez mejores para los enfermos.

En el cuadro 1 se mencionan los medicamentos que ya han mostrado definitivamente tener un lugar en la práctica clínica del quimioterapeuta, las dosis en que habitualmente son empleados y las vías de administración más comunes. Sin embargo, continuamente se están ensayando nuevos esquemas de tratamiento, dosis diferentes y nuevas vías de administración, combinaciones de dos o más drogas o bien con radioterapia y cirugía, siempre buscando obtener el mayor beneficio terapéutico con el mínimo de toxicidad.

En los últimos años, se ha mostrado que el uso de combinaciones de drogas, administradas en cursos intermitentes, ha producido mejores resultados que el uso de un solo agente, a dosis diarias y por períodos prolongados. Como ejemplos de

* Académico numerario. Jefe del Departamento de Oncología y del Servicio de Quimioterapia del Cáncer. Hospital Infantil de México.

Cuadro 1 Drogas en la quimioterapia del cáncer

Drogas	Dosis	Vías de administración **
Agentes alquilantes		
Nitrógeno mostaza	0.4-0.6 mg./Kg.	i.v.
Clorambucil	0.1-0.2 mg./Kg./día	Bucal
Ciclofosfamida	2-5 mg./Kg./día	Bucal
	10-50 mg./Kg.	i.v.
Busulfán	2-8 mg./día	Bucal
Melfalan	0.25 mg./Kg./día	Bucal
Antimetabolitos		
Methotrexate	2.5-5 mg./día	Bucal
	10-40 mg./Kg./día/2	i.v.
6-mercaptopurina	2.5-5 mg./Kg./día	Bucal
	500 mg./m2/día/5	i.v.
6-tioguanina	2 mg./Kg./día	Bucal
5-flurouracilo	15 mg./Kg./día/5	i.v.
Citosina-arabinósido	100 mg./m2/día/5	i.v.
	40 mg./m2/cada 8 hs. x 12	i.v.
Antibióticos		
Actinomicina D	15 mcg./Kg./día/5	i.v.
Mitramicina	15 mg./Kg./día/10	i.v.
Daunomicina	30 mg./m2/día/5	i.v.
Alcaloides de V. rosea		
Vincristina	2 mg./m2/sem.	i.v.
Vinblastina	0.1-0.2 mg./Kg./sem.	i.v.
Hormonas		
Prednisona	60-120 mg./m2/día	Bucal
Andrógenos	Variable según tipo	Bucal
Estrógenos	Variable según tipo	Bucal, i.m.
Progestágenos	Variable según tipo	Bucal, i.m.
Enzimas		
L-asparaginasa	500-1 000 U/m2/día/5-15	i.v.
Misceláneos		
Procarbazina	50-100 mg./día	Bucal
o, p'-DDD	8-10 g./día	Bucal
Isótopos radiactivos		
Fósforo (^{32}P)		i.v.
Yodo (^{131}I)		i.v.
Oro (^{198}Au)		Intracavitario

* En uso como droga única.
** Vía de administración más frecuente.

combinaciones muy efectivas están la asociación de prednisona y vincristina [2, 3] la llamada POMP (prednisona, vincristina, methotrexate y 6MP), que inducen más de 90 por ciento de remisiones completas en niños con leucemia aguda linfoblástica [4] y la "terapia total" [5] y el "tratamiento masivo intermitente",[6] para el mantenimiento de tales remisiones, que incluyen el uso simultáneo de cinco drogas, que han permitido la obtención de remisiones y sobrevidas muy prolongadas. En casos de leucemia aguda mieloblástica se ha logrado aumentar el porcentaje de remisiones de 10-20 por ciento hasta más de 50 por ciento, con la combinación

Cuadro 2 Nuevos agentes químicos anticancerosos

Agentes	Tipo	Neoplasias sensibles
De valor clínico probado:		
Adriamicina	Antibiótico	Leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica, linfomas, tumores sólidos del niño, carcinomas, sarcoma osteogénico y otros.
DIC	Antimetabolito	Melanoma, sarcomas de hueso y partes blandas.
Bleomicina	Antibiótico	Cáncer de cabeza y cuello, Hodgkin y otros linfomas, carcinoma de pulmón.
BCNU	Alquilante	Linfomas, leucemias, melanoma, sarcomas, mieloma.
CCNU	Alquilante	Hodgkin, cáncer de pulmón y de aparato digestivo, gliomas.
De valor clínico probable:		
Estreptozotacín	Antibiótico	Insulinoma
VM-26	Alquilante	Hodgkin
5-azacitidina	Antimetabolito	Leucemia mieloblástica aguda
Hidroxiurea	Antimetabolito	Leucemia mieloblástica aguda
Guanazol	Antimetabolito	Leucemia mieloblástica aguda
Metil-CCNU	Alquilante	Cáncer de pulmón, colon y cérvix, sarcomas, Hodgkin
Azapicil	Antimetabolito	Rabdomiosarcoma, Hodgkin, histiocitosis

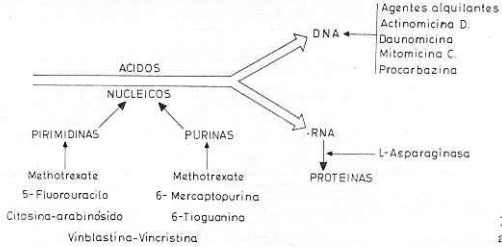
llamada COAP (ciclofosfamida, vincristina, citosina-arabinósido y prednisona).[7] La asociación de mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazina y prednisona (MOPP) ha producido, en casos avanzados de linfoma de Hodgkin, más de 80 por ciento de remisiones completas de duración muy prolongada.[8]

También se ha mostrado que la combinación racional de agentes químicos con radioterapia y con cirugía ha mejorado los resultados en algunos tipos de tumores, como en los niños con tumor de Wilms; actualmente se obtienen alrededor de 90 por ciento de curaciones con los tres medios terapéuticos.[9]

En el cuadro 2 se muestran algunas drogas nuevas que en los estudios clínicos iniciales ya han mostrado su efecto carcinolítico en algunas neoplasias, pero aún queda por determinar su espectro antitumoral dentro del amplio campo de la oncología.[10] Algunas, como la adriamicina y la bleomicina, ya son motivo de estudios intensivos.[11, 12] Además, se incluyen otros medicamentos que se encuentra en la fase I de su evaluación en tumores humanos y que tienen buenas probabilidades de llegar a formar parte definitiva del armamento del quimioterapeuta.

Mecanismos de acción

La mayor parte de las drogas anticancerosas ejercen su efecto inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos y por lo tanto del ADN (antimetabolitos y probablemente los alcaloides de la Vinca rosea) o bien actuando directamente sobre la molécula de esta última (agentes alquilantes, antibióticos y procarbazina) (fig. 1). Además, la vincristina y vinblastina detienen la mitosis en metafase e impiden el progreso de la reproducción celular. Las hor-



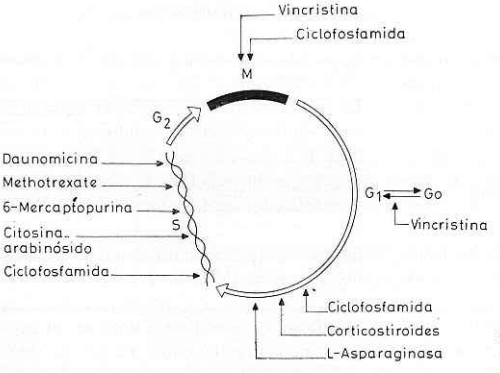
1 Mecanismos de acción de los agentes químicos antineoplásicos.

monas esteroides bloquean la síntesis de proteínas relacionadas con el ARN, son linfolíticas y actúan sobre los tejidos que responden a las hormonas.[13-17]

El ciclo celular de las células normales y neoplásicas es afectado sólo en alguno de sus períodos (fig. 2). Las drogas que inhiben la síntesis de ADN, son activas sólo en la fase S, especialmente sobre tumores con proliferación celular acelerada, como en las leucemias agudas. En cambio, los medicamentos que afectan directamente al ADN o ARN ya formados, ejercen su efecto sólo durante la fase G_2 (cuando se están sintetizando ARN y proteínas) y en las neoplasias de crecimiento lento, como son las leucemias crónicas y muchos de los tumores sólidos, en los cuales una gran proporción de la masa celular tumoral está en fase de reposo. Sin embargo, estas diferencias son relativas más que absolutas, pero el quimioterapeuta ha obtenido algunas ventajas del conocimiento del ciclo celular de las células malignas.[18]

Toxicidad

La droga ideal sería aquella que sin lesionar las células normales, afectara intensamente las tumorales. No existe tal medicamento y todos los actuales, destru-



2 Sitio de acción de las drogas antileucémicas en el ciclo celular.

Cuadro 3 Quimioterapia del cáncer. Toxicidad

I. Toxicidad en general

Sitio	Efectos tóxicos
Medula ósea	Anemia, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia
Tracto gastrointestinal	Náusea, vómito, diarrea, estomatitis, ulceración de mucosas
Folículos pilosos	Alopecia.
Acido úrico sérico	Hiperuricemia, insuficiencia renal

II. Toxicidad particular de algunas drogas

Droga	Efectos tóxicos
Ciclofosfamida	Cistitis química, amenorrea, azoospermia
Busulfán	Pigmentación cutánea, fibrosis pulmonar
Methotrexate	Cirrosis hepática, megaloblastosis, fracturas, daño renal
6-Mercaptopurina	Colestasis, necrosis hepática
Citosina-arabinósido	Megaloblastosis
Actinomicina D	Acentúa radiodermatitis
Daunomicina	Daño miocárdico
Vincristina	Neuropatía (arreflexia, íleo paralítico, ptosis palpebral, polineuritis), hipopotasemia, hipertensión arterial
Mitramicina	Daño renal, hipocalcemia
L-asparaginasa	Daño hepático, reacción anafilactoide, confusión, pancreatitis
Prednisona	Obesidad, hipertensión arterial, osteoporosis, diabetes, aumento de susceptibilidad a infecciones
Andrógenos	Masculinización, retención acuosa
Estrógenos	Feminización, retención acuosa
Yodo radiactivo	Mixedema.

III. Otros efectos indeseables

a) Teratogénicos
b) Alteraciones cromosómicas
c) Carcinogénicos

yen algunos tejidos normales, sobre todo aquellos que tienen alto índice de reproducción, como son la medula ósea, el epitelio gastrointestinal y los folículos pilosos, lo que se traduce clínicamente por grados diversos de anemia, leucopenia (linfopenia y neutropenia) y trombocitopenia, náusea, vómito, estomatitis, ulceración de las mucosas, diarrea y alopecía, respectivamente. Todos estos efectos son reversibles en períodos variables, posteriores a la suspensión del tratamiento.[19]

En general, la frecuencia e intensidad de los efectos tóxicos están directamente relacionados con las dosis utilizadas y a veces, con la vía de administración. Desafortunadamente, el margen entre las dosis terapéuticas y las que provocan toxicidad es muy estrecho o no existe, de manera que la gran mayoría de los pacientes tratados presenta efectos indeseables en mayor o menor intensidad, lo cual debe aceptarse a cambio del efecto terapéutico buscado. Habitualmente, los casos de edad avanzada, con pobre estado general, los desnutridos, los que tienen metástasis extensas, los recientemente sometidos a intervenciones quirúrgicas importantes o a radioterapia, toleran menores dosis de medicamentos. Los niños parecen tener mejor tolerancia que los adultos.

Además de los efectos negativos ya mencionados, hay otros que se observan como resultado de la utilización de una droga en particular: la ciclofosfamida puede producir cistitis química, amenorrea y azoospermia; el busulfán, hipercromia y fibrosis pulmonar; el methotrexate, erupciones cutáneas, fibrosis hepática, fracturas espontáneas, daño renal y megaloblastosis; la 6-mercaptopurina, colestasis y daño hepático grave; la citosina-arabinósido, megaloblastosis; la actinomicina D, intensificación de los efectos de la radioterapia sobre piel; la daunomicina, daño miocárdico; la vincristina, neurotoxicidad, con arreflexia, ileo paralítico, ptosis palpebral y paresias, hipopotasemia e hipertensión arterial; la mitramicina, daño renal e hipercalcemia; la L-asparagi-

nasa, reacción anafilactoide, daño hepático y pancreatitis; la prednisona, obesidad, hipertensión arterial, hipopotasemia e hipernatremia, osteoporosis y aumento de la susceptibilidad a infecciones; los andrógenos: masculinización y retención acuosa; los estrógenos: feminización y retención acuosa; el ^{131}yodo, mixedema.[20] oxidasa.[21]

En casos muy sensibles a la quimioterapia (o a radioterapia) y con tumores voluminosos o leucemias con leucocitosis importantes, la destrucción rápida de tejidos tumorales por efecto del tratamiento puede llegar a producir hiperuricemias peligrosas, que ocasionalmente llegan hasta a bloqueo tubular e insuficiencia renal. Esta complicación puede ahora prevenirse fácilmente con el uso de alopurinol, un inhibidor de la xantino-oxidasa.[21]

Algunos de los agentes químicos mencionados son teratogénicos (methotrexate, busulfán, clorambucil, TEM), por lo que no se deben administrar a mujeres embarazadas, especialmente durante las organogénesis.[22] También debe tenerse en mente el hecho de que estas drogas han mostrado ser agentes inmunosupresores potentes, que producen alteraciones cromosómicas y que son potencialmente carcinogénicos.[23]

Indicaciones terapéuticas

En general, el uso de los agentes químicos antitumorales está indicado en las siguientes situaciones:

1. En neoplasias sistémicas (leucemias, mieloma múltiple, síndromes mieloproliferativos y reticulo endoteliosis).
2. En neoplasias ampliamente diseminadas (carcinomatosis, linfomas en fase leucémica, Hodgkin en estadios avanzados).
3. En enfermedad metastásica, resistente a radioterapia.
4. En todos los casos de coriocarcinoma y linfoma de Burkitt.
5. En algunos casos de tumores sólidos (tumor de Willms, neuroblastoma), inoperables por su gran volumen.
6. Cuando sea beneficiosa la asociación con radioterapia (actinomicina D).
7. En los síndromes de compresión de vena cava superior por linfoma mediastinal o de compresión de medula espinal, por invasión del canal medular.
8. Como profilaxis de metástasis postoperatorias (tumor de Wilms y sarcoma osteogénico).

En vista de la toxicidad de los agentes químicos, que puede llegar a ser mortal, el médico tratante debe contar con ciertos requerimientos mínimos que le aseguren el mayor beneficio para el enfermo, con el menor riesgo posible. Estos son:

a) Un diagnóstico patológico definitivo del tipo de cáncer por tratar.
b) Una historia clínica completa, valoración de sangre periférica y otros exámenes de laboratorio básicos.
c) Una evaluación integral del estado del enfermo y de la extensión del proceso maligno.
d) La selección de algunos parámetros que permitan la valoración objetiva y subjetiva del tratamiento (volumen del tumor, derrame pleural, ascitis, biometría hemática periódica, títulos de gonadotropinas y otros).
e) Facilidades para el manejo adecuado de los fenómenos tóxicos.
f) Explicación al enfermo o sus familiares acerca de los posibles efectos

terapéuticos y tóxicos y su consentimiento para la administración de las drogas.

g) Elaboración de un plan terapéutico actual y para un futuro razonable. Este plan debe ser analizado por el grupo de médicos encargados del diagnóstico y manejo de los enfermos con neoplasias.

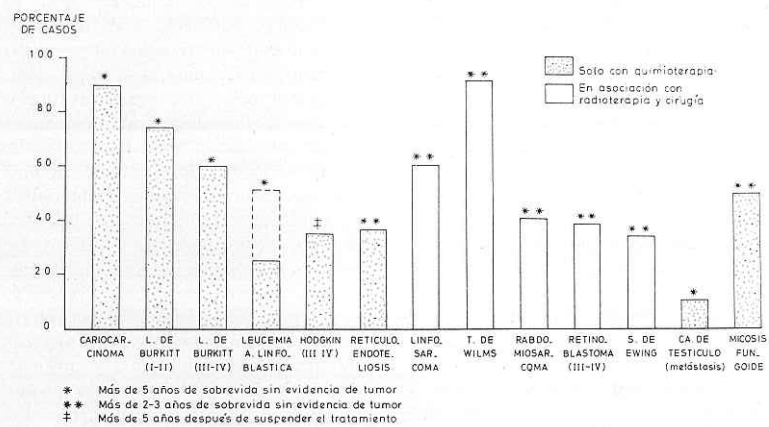
Tratamiento de sostén

En los últimos 8 a 10 años se ha logrado mejorar en forma notable el manejo de algunos problemas inherentes a las neoplasias en sí o producidos por su tratamiento. Se cuenta con glóbulos rojos empacados para tratar la anemia, transfusiones de sangre fresca o concentrados de plaquetas para las hemorragias por trombocitopenia [24] y transfusiones de granulocitos como coadyuvantes para el manejo de las infecciones bacterianas en enfermos con neutropenia.[25] Hay cámaras con ambiente estéril para los casos con pancitopenia no infectados o para aquellos que van a ser sometidos a quimioterapia intensiva.[26] Cada vez hay mejores antibióticos para las infecciones bacterianas, existen drogas para el tratamiento de algunas infecciones virales, como la varicela y herpes zoster (citosina-arabinósido),[27] la neumonía por citomegalovirus (fluxoridina) [28] o para otros agentes patógenos exóticos, como son la infección por *Pneumocystis carinii* (isotianato de pentamidina) [29] y de la candidiasis sistémica (polimixina). Todo esto ha permitido la administración de drogas o combinaciones de ellas, en dosis muy altas y muy efectivas.

Resultados del tratamiento

Tradicionalmente, la quimioterapia sólo se había empleado en casos de cáncer muy avanzado y su resultado fue sólo paliación temporal en mayor o menor grado, si es

3 Resultados de la quimioterapia en algunos tipos de cáncer.



que no producía mayor deterioro del enfermo. En la actualidad, la situación ha cambiado y la quimioterapia se emplea en diversas situaciones, incluso con fines curativos y en el enfermo con cáncer localizado.

De los cien o más tipos de cáncer humano conocidos, la quimioterapia es el método terapéutico principalmente responsable o el único, de sobrevidas prolongadas (más de cinco años) sin evidencia de recidivas o de curaciones definitivas, en cuando menos los doce tipos de neoplasias que se muestran en la figura 3. En muchos otros tipos de cáncer, los resultados actuales indican que el número de casos que obtienen remisiones es cada vez mayor y que la sobrevida de los enfermos, está siendo sustancialmente prolongada o cuando menos, obtiene paliación más satisfactoria.

De las neoplasias incluidas en la figura 3, con el uso único de la quimioterapia es posible llegar a curar (más de cinco años sin evidencia de tumor) una alta proporción de casos de coriocarcinoma, linfoma de Burkitt, leucemia aguda linfoblástica en niños, linfoma de Hodgkin avanzado y de reticuloendoteliosis (histiocitosis) y en los tipos de tumor restantes, los resultados tan alentadores son obtenidos por la asociación con radioterapia o con cirugía. Es notable que este grupo de enfermedades se presenta especialmente en niños, en adolescentes y en adultos jóvenes, en los que antes de que se empleara la quimioterapia tal como se hace ahora, las posibilidades de sobrevida prolongada o curación eran prácticamente nulas o cuando menos mucho más bajas que las actuales. Estos resultados se relacionan estrechamente con dos hechos fundamentales: la obtención de remisiones completas con quimioterapia, cada vez en mayor proporción y el uso con éxito, de combinaciones de drogas cada vez más efectivas para el mantenimiento de esas remisiones.

Coriocarcinoma. Desde hace más de 15 años se considera que este tumor debe ser manejado sólo con quimioterapia (excepto en los casos con metrorragia incontrolable). La administración de cursos intensivos de methotrexate, actinomicina D o vinblastina, en ese orden de empleo, o bien de sus combinaciones, produce remisión completa (desaparición de toda evidencia clínica, radiológica y normalización de las cifras de gonadrotropina coriónica) en todos los casos con tumor no metastásico o mola hidatiforme en 90 a 100 por ciento de pacientes con metástasis pulmonares y pélvicas y en 85 por ciento de aquellos con metástasis al hígado o cerebro. El 90 por ciento de los enfermos con tumor localizado o metastásico que obtienen remisión completa, permanece libre de tumor por períodos tan largos como hasta 15 años, en comparación a sólo 40 por ciento de casos con tumor no diseminado, tratados sólo con histerectomía. La radioterapia se emplea sólo en algunos casos con metástasis hepáticas y cerebrales, después de la quimioterapia.[30, 31]

Linfoma de Burkitt. Este tipo de linfoma indiferenciado responde muy satisfactoriamente a la ciclofosfamida. Con tan poco tratamiento como son dos dosis de esta droga, más de 95 por ciento de los pacientes obtienen remisión completa y los enfermos que recaen pueden volver a responder con la misma droga o bien con methotrexate, vincristina y citosina-arabinósido. Con ciclofosfamida o con las otras drogas, aisladas o combinadas, 73

por ciento de los pacientes en estadios tempranos (I y II) y 60 por ciento de los casos avanzados (III y IV), tienen sobrevidas prolongadas que son muy probablemente definitivas. Aún más, 55 por ciento de los enfermos que presentan invasión a sistema nervioso central, son también casos de sobrevida larga, agregando al tratamiento la aplicación intratecal de methotrexate o citosina-arabinósido.[32]

Leucemia aguda linfoblástica. Esta es la enfermedad maligna más frecuente en los niños y precisamente en ellos, los resultados terapéuticos obtenidos en los últimos años, son notables.

Se cuenta en la actualidad con diez drogas antileucémicas de efectividad probada: methotrexate, 6-mercaptopurina, prednisona, ciclofosfamida, vincristina, citosina-arabinósido, daunomicina, L-asparaginasa, adriamicina y BCNU. No se ha establecido el papel exacto de las últimas cinco drogas dentro de la terapéutica global de la enfermedad. Ahora se estudia el efecto antileucémico de otros medicamentos (mostaza nitrogenada, clorambucil, actinomicina D, 5-fluorouracilo, azapicil, guanazol y otros).

No hay acuerdo acerca del régimen de tratamiento más adecuado, pero en general, se sabe que más de 90 por ciento de los niños enfermos obtienen remisión completa, o sea desaparición de toda evidencia clínica y hematológica del proceso, con vincristina y prednisona.[3] Una vez en remisión el enfermo debe recibir cursos intensivos cortos de dos o tres drogas antileucémicas, por vía bucal o parenteral, ciclos de reinducción de la remisión con prednisona y vincristina y tratamiento profiláctico de la infiltración meníngea, con methotrexate intratecal o radioterapia al sistema nervioso central (más de 2 000 rads).[5] No se ha establecido el tiempo que debe durar el tratamiento de mantenimiento, pero seguramente debe ser mayor a 24 ó 36 meses.

Los resultados son variables, pero más de 25 por ciento de los casos llegan a tener sobrevida mayor a cuatro años sin recaídas[6] y las tendencias de las curvas de mortalidad y recaídas indican que más de 50 por ciento de los enfermos en tratamiento, pasarán los cinco años después del diagnóstico, libres de enfermedad y muy probablemente curados. Por lo tanto puede afirmarse que ésta ya no es una enfermedad necesariamente mortal.[5, 33, 34]

Linfoma de Hodgkin. El tratamiento de este linfoma en sus estadios tempranos (I y II) se hace con radioterapia agresiva y los resultados son magníficos. En lo referente a su quimioterapia, varias drogas han mostrado su utilidad: mostaza nitrogenada, clorambucil, ciclofosfamida, actinomicina D, vincristina, procarbazina, vinblastina, adriamicina y bleomicina. Pero en la actualidad, la combinación de dos o más de estos agentes ha mostrado ser más efectiva que la administración única o secuencial de varias. En casos avanzados (estadios III y IV), la combinación de cuatro medicamentos llamada MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazina y prednisona), administrados en seis ciclos de 14 días de duración cada uno y con intervalos de dos a tres semanas entre cada ciclo, ha producido los mejores resultados hasta ahora comunicados: 70 a 80 por ciento de remisiones completas, cuya duración media es de alrededor de 36 meses después de suspendido el tratamiento y en aquellos enfermos cuya remisión fue mayor de 42 meses, ya no han observado recaídas.

Cuando menos 35 por ciento y para algunos autores, más de 50 por ciento de los casos permanecen asintomáticos por más de cinco años después de la quimioterapia.[8, 35]

Reticuloendoteliosis (histiocitosis). Varias drogas han mostrado su utilidad en alguna o en las dos formas sistémicas de este padecimiento de los niños (Hand-Schüller-Christian y Letterer-Siwe): mostaza nitrogenada, clorambucil, ciclofosfamida, methotrexate, 6-mercaptopurina, prednisona, vincristina y vinblastina. La administración de alguna de ellas en forma continua y asociado o no con prednisona, ha hecho posible la inducción de remisiones completas aproximadamente en 40 a 45 por ciento de las casos tratados por periodos prolongados. En nuestra experiencia, 36 por ciento viven más de 36 meses sin recidiva y muy probablemente curados. Es muy probable que como en otras neoplasias, la combinación de varios agentes produzca mejores resultados; se prueba la asociación de prednisona, vincristina y ciclofosfamida.[36, 37]

Linfosarcoma. En niños con linfosarcoma (linfoma linfocítico o linfoblástico), la cirugía (excepcionalmente radical por el volumen y la invasión extensa del tumor) y la radioterapia, habían sido desalentadoras. La asociación simultánea o posterior de quimioterapia, con drogas semejantes a las usadas en leucemia aguda linfocítica (methotrexate, 6-mercaptopurina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) y por ciclos intermitentes e intensivos por más de 18 meses, ha producido magníficos resultados: 7 de 12 niños con gran linfoma abdominal inoperable, viven por más de 30 meses sin recidiva aparente, algunos ya sin tratamiento hasta por tres años.[38] En linfomas linfocítico o histiocítico, las combinaciones de ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP) o bien ciclofosfamida, vincristina, citosina-arabinósido y prednisona (COAP), pueden inducir remisiones completas en alrededor de 60 por ciento de los enfermos con proceso avanzado (no operable y muchos con invasión a medula ósea), de duración media mayor a 24 meses.[39, 40] Es de suponerse que los resultados serán mejores al incluir en el tratamiento drogas como L-asparaginasa, BCNU, adriamicina y bleomicina, que ya han mostrado su capacidad terapéutica en estos linfomas y también la asociación de radioterapia en el momento indicado.

Tumor de Wilms. El manejo de estos casos con cirugía radical y radioterapia producía de 30 al 45 por ciento de curaciones.[41] Cuando se agregó la administración profiláctica de actinomicina D y vincristina, la cifra de curaciones subió a más de 90 por ciento, de modo que ya no hay duda de que la administración de ciclos periódicos de quimioterapia hasta por 18 meses, es el tratamiento de elección.[9,42] Además, el manejo de los casos de tumor metastásico con las dos drogas mencionadas, produce remisiones importantes en 66 por ciento de los casos y de 28 a 45 por ciento de estos pacientes, han podido ser curados con la asociación de quimioterapia y radioterapia simultáneas o en forma secuencial.[43, 44]

La ciclofosfamida y la mostaza nitrogenada son débilmente efectivos en este tipo de tumor,[43] pero la adriamicina y la daunomicina han mostrado ser claramente activos y es de suponerse que la combinación de ellas con los agentes ya en uso común, debe mejorar los resultados.[45]

Rabdomiosarcoma. La asociación de cirugía radical o no, radioterapia y quimio-

terapia (con actinomicina D, vincristina y ciclofosfamida), en niños con rabdomiosarcoma no diseminado, puede llegar a curar de 30 a 53 por ciento de los casos, de manera que es el tratamiento de elección, incluso para aquellos pacientes en quienes es factible la escisión aparentemente completa del tumor, en cuyo caso se omite la radioterapia. La quimioterapia combinada se administra en ciclos intermitentes, excepto la ciclofosfamida que es continua, hasta por dos o más años.[46, 47] Otras drogas que son efectivas en el rabdomiosarcoma son la adriamicina y la dimetiltriazenoimidazol-carboxamida (DIC) y posiblemente el azapicil.[11, 48]

Retinoblastoma. El retinoblastoma de los niños en sus fases tempranas, es curable prácticamente en todos los casos. Pero en los casos avanzados (fases III, IV y V) la asociación de cirugía, radioterapia y quimioterapia con TEM, ciclofosfamida y eventualmente otras drogas, puede llegar a curar 37 por ciento o más de los enfermos.[49-51] Se ha mostrado que la adición de la quimioterapia ha aumentado la cifra de curaciones en 10 a 30 por ciento de estos pacientes, en comparación con sólo radioterapia.[51]

Sarcoma de Ewing. En el pasado, este tumor era considerado como rápida y uniformemente mortal. En la actualidad, la combinación de radioterapia amplia y agresiva y la administración simultánea y posteriormente cíclica, de combinaciones de dos o tres drogas (vincristina, ciclofosfamida y actinomicina D), puede producir hasta 90 por ciento de remisiones y curar aproximadamente una tercera parte de los casos.[52] En un estudio, 9 de 12 enfermos viven sin evidencia de tumor por más de 12 meses después de suspendido el tratamiento.[53]

Carcinoma embrionario de testículo. En pacientes con cáncer testicular avanzado, el tratamiento con quimioterapia sola puede llegar a curar de 10 a 15 por ciento de los casos. Los agentes más frecuentemente usados han sido las combinaciones de methotrexate, actinomicina D y clorambucil y la que incluye también la vincristina, en ciclos intermitentes hasta por 3 a 4 años.[54, 55] La mitramicina produce 40 por ciento de mejorías objetivas [56] y está por ensayarse asociada a otros agentes químicos y a radioterapia.

Micosis fungoide. Esta neoplasia, tratada en forma agresiva con quimioterapia (methotrexate, ciclofosfamida, vinblastina y bleomicina), sobre todo en casos no avanzados (estadios I y II) y aun en algunos cuyo proceso invade ganglios, puede originar remisión completa en más de 80 por ciento de los casos, con duración mayor de tres años en más de la mitad de los enfermos.[57] También el uso tópico de mostaza nitrogenada por periodos prolongados, induce un elevado porcentaje de remisiones, muchas de ellas de más de dos y tres años.[58]

Quimioterapia de otros tipos de cáncer avanzado

Carcinoma pulmonar. La quimioterapia no ha demostrado ser beneficiosa cuando se administra durante o después de la cirugía, con la intención de impedir el desarrollo de metástasis; su papel es estrictamente paliativo por ahora. Es muy efectiva para el manejo del dolor, de la obstrucción de cava superior y de atelectasias. Las drogas más ampliamente usadas han sido la mostaza nitrogenada, ciclosfosfamida, tiotepa, clorambucil, methotrexate, procarbazina y ahora la bleo-

micina, que han producido remisiones de calidad variable en 10 a 40 por ciento de los casos tratados. La tendencia actual es a la utilización de combinaciones; así por ejemplo, methotrexate, ciclofosfamida, procarbazina y vincristina simultáneas inducen remisiones de buena calidad hasta en 51 por ciento de los pacientes. Los resultados son mejores en el carcinoma anaplásico y la sobrevida de los enfermos que responden al tratamiento es más de dos veces mayor que la que se observa en los que no mejoran (8 y 3.7 meses, respectivamente).[59]

Carcinoma mamario. En el carcinoma mamario de la enferma premenopáusica después de la recaída postcastración (con cirugía o radioterapia), el tratamiento de elección es la terapéutica hormonal con andrógenos. De ellos, los más efectivos son el propionato de 2-metildihidrotestosterona intramuscular o la fluoximesterona bucal. También se cuenta con la a'testolactona, que tiene efecto antitumoral pero no hormonal y que incluso se emplea antes de las hormonas. Cada una de estas drogas es capaz de inducir mejorías objetivas en alrededor de 30 por ciento de los casos. También los corticosteroides, asociados o no con substancias tiroideas, producen algunas mejorías y son especialmente útiles en casos complicados con hipercalcemia y en los que presentan metástasis cerebrales. En enfermas postmenopáusicas, los estrógenos son más efectivos cuando hay metástasis a partes blandas, pulmones o pleura y los andrógenos en metástasis óseas.[60]

Los agentes alquilantes (mostaza nitrogenada, tiotepa, clorambucil, melfalán y ciclofosfamida) han producido respuestas objetivas en alrededor de 30 por ciento de los casos; el 5-fluorouracil, en 20 a 65 por ciento, de acuerdo al esquema de tratamiento empleado y a la situación clínica de los enfermos; con methotrexate, de 21 a 42 por ciento de los pacientes mejoran; la vinblastina y la vincristina producen regresión del tumor en 20 por ciento de los enfermos y otros agentes, como la adriamicina y el BCNU, producen mejorías en una tercera parte de los casos. Una combinación de cinco drogas: 5-fluorouracilo, methotrexate, ciclofosfamida, vincristina y prednisona, ha producido mejorías objetivas en 90 y 72 por ciento de los pacientes, en dos estudios diferentes.[61-63]

La quimioterapia como adyuvante durante la cirugía, no ha dado lugar a ningún efecto terapéutico en las enfermas en periodo postmenopáusico, pero en las tratadas durante la premenopausia sí se señala aumento en el número de curaciones y algún retardo en la aparición de recurrencias.[62]

Carcinoma de ovario. Los agentes alquilantes producen 40 a 50 por ciento de buenas remisiones cuando se usan aisladamente.[63] Los resultados con los antimetabolitos son apenas discretos. La combinación de clorambucil, melfalán y ciclofosfamida, así como la de ciclofosfamida, actinomicina D y 5- fluorouracilo, ha dado mejores resultados, a cambio de mayor toxicidad para la enferma. Una conducta reciente es la de dar quimioterapia inicial para reducir la masa tumoral y después intentar la escisión quirúrgica, que ha producido sobrevida mayor que la quimioterapia sola o seguida de radioterapia. Como en otros tumores, la duración de la vida se ve sustancialmente prolongada en las enfermas que responden a la terapéutica en cualquiera de sus formas, que en las que no obtienen mejorías.[64, 65]

Carcinoma uterino. El carcinoma epidermoide del cuello responde muy pobremente a la quimioterapia. Aunque se han comunicado mejorías con 5-fluorouracilo, clorambucil, mitomicina C y con la combinación de methotrexate y ciclofosfamida, éstas no han sido confirmadas en forma constante.[65]

En el carcinoma avanzado del endometrio, la terapéutica inicial debe basarse en los progestágenos (hidroxiprogesterona o medroxiprogesterona), cuya administración produce de 30 a 50 por ciento de buenos resultados, de duración mayor a 12 meses. Las metástasis pulmonares y óseas responden particularmente bien, pero no las abdominales o pélvicas.[63, 65-67] La quimioterapia no hormonal sólo conduce ocasionalmente a mejorías cortas y en proporciones muy bajas.

Carcinoma renal. En casos con metástasis, los progestágenos (hidroxiprogesterona y medroxiprogesterona) y los derivados de testosterona, aislados o en combinación, producen sólo un 20 por ciento de buenas respuestas. Los agentes químicos no hormonales generalmente no son efectivos.[66, 67]

Carcinoma de la próstata. En los casos diseminados o no operables, los estrógenos como el dietilestilbestrol bucal o intramuscular, pueden controlar el padecimiento por periodos tan prolongados como de varios años en 80 por ciento de los casos. En las recaídas, el tratamiento con corticosteroides, 5-fluorouracilo y ciclofosfamida, puede producir remisiones que son casi siempre de corta duración. Las determinaciones seriadas de fosfatasa ácida sérica son una buena guía para juzgar la evolución del proceso.[63, 67, 68]

Carcinoma del aparato gastrointestinal. La quimioterapia beneficia sólo a una baja proporción de casos con cáncer avanzado de estómago, colon, recto, hígado, vías biliares y páncreas; es paliativa y los resultados son semejantes en relación al sitio del tumor primario. De 15 a 20 por ciento de los enfermos mejoran con 5-fluorouracilo, por periodos cortos. Otras drogas eventualmente útiles son el methotrexate, los agentes alquilantes, la mitomicina C y la azotomicina. La infusión intraarterial selectiva en metástasis hepáticas de carcinoma, sobre todo colorrectal, ha producido una buena proporción de remisiones y sobrevidas prolongadas hasta de dos a tres años. La administración profiláctica de 5-fluorouracilo después de la cirugía, en cursos repetidos, parece ser alentadora y amerita estudios más amplios.[68-70]

Cáncer de cabeza y cuello. El 50 por ciento de los casos de tumores epiteliales de cabeza y cuello se benefician con la quimioterapia. La droga más frecuentemente usada es el methotrexate, en dosis altas, por ciclos cortos y por vías bucal, intravenosa o por perfusión intraarterial, evitando la toxicidad con la aplicación de leucovorín. Con este último método, 60 a 90 por ciento de los pacientes obtienen reducción del tumor a menos de 50 por ciento de su volumen inicial.[71] La asociación de cirugía o radioterapia después de la quimioterapia, permite sobrevidas mayores a 12 meses sin recidiva en 50 por ciento de los casos así tratados.[72] En algunos casos, el uso de 5-fluorouracilo intraarterial ha llegado a producir mejorías y sobrevida prolongadas.[71, 72]

Neuroblastoma. Los resultados obtenidos con el tratamiento de este tumor de los niños son pobres y la causa principal es que 72 por ciento de los enfermos, ya presentan metástasis a distancia cuando

se hace el diagnóstico y en más de 50 por ciento, hay diseminación a esqueleto, que es muy grave.[73] Excepto en los pocos casos en quienes es posible la extirpación total del tumor (menos del 5 por ciento de los pacientes), está indicada la quimioterapia. Se han empleado muchos medicamentos pero actualmente sólo se recomiendan la ciclofosfamida y la vincristina, que producen de 35 a 79 por ciento y de 40 a 60 por ciento de mejorías objetivas, respectivamente, o bien la combinación de ambas, por periodos bastante prolongados. Las remisiones son cortas en duración.[74, 75] La daunomicina, la adriamicina y el DIC ya han mostrado cada uno, llegar a inducir hasta 50 por ciento de mejorías. Están en estudio algunas combinaciones que incluyen hasta cuatro drogas.[74, 75] La quimioterapia no ha influido para mejorar las cifras de curaciones en niños con neuroblastoma, como ha sucedido en los de tumor de Wilms.[76, 77]

Leucemia aguda mieloblástica. Bajo este término se incluye a la leucemia aguda mieloblástica propiamente dicha, la monomieloblástica, la monoblástica, la promielocítica y la eritroleucemia, que son predominantes en el adulto. Hasta hace unos pocos años, las cifras de remisiones sólo eran de 10 a 20 por ciento en adultos y niños, pero desde la introducción a su terapéutica de la citosina-arabinósido, las cifras de remisiones y la sobrevida van aumentando. Hay varios esquemas de tratamiento para la inducción de la remisión, que incluyen la combinación de citosina-arabinóxido con tioguanina, con daunomicina o vincristina y con prednisona, vincristina y ciclofosfamida (COAP). Las cifras de remisiones completas varían entre 50 y 65 por ciento.[7, 78]

Para el mantenimiento de la remisión se han ideado varias combinaciones, como son citosina-arabinósido y tioguanina en cursos repetidos y la asociación de siete drogas (methotrexate, vincristina, daunomicina, ciclofosfamida, hidroxiurea, BCNU y 6-mercaptopurina) en ciclos intermitentes.[78] La sobrevida de los casos que obtienen remisión es cuando menos cinco veces mayor que los casos resistentes.[7, 78] Para algunos autores, los resultados son semejantes tanto para leucemias agudas mieloblásticas como linfoblásticas del adulto, pero para otros, los casos linfoblásticos responden tan bien como ocurre en los niños.

Leucemias crónicas. El tratamiento de la leucemia mielocítica crónica ha cambiado poco: la quimioterapia con busulfán ha reemplazado en gran parte a la radioterapia como tratamiento primario; produce remisiones completas o parciales en 90 por ciento de los enfermos, casi siempre de duración prolongada. Cuando hay ya resistencia al busulfán, la hidroxiurea, la leucoforesis repetida, el dibromomanitol, el dibromodulcitol, la 6-mercaptopurina y la radioterapia (a bazo o a todo el cuerpo, con fósforo radioactivo o con radiación extracorpórea), pueden producir remisiones de calidad y duración variables.[79, 80] Durante las crisis blásticas, la asociación de vincristina y prednisona o mejor, las asociaciones usadas en la leucemia mieloblástica aguda, pueden inducir remisiones en una buena proporción de pacientes.[81] A pesar de todo, no se ha mostrado estadísticamente que la sobrevida de estos enfermos se haya prolongado en comparación a lo observado en la era prequimioterapia.[79, 80]

En la leucemia linfocítica crónica, la droga de elección es el clorambucil, que

induce remisión completa o parcial en 70 por ciento de los enfermos. También son muy efectivas la mostaza nitrogenada, ciclofosfamida y melfalán, así como la radioterapia local o total. La prednisona, asociada a clorambucil o bien la citosina-arabinósido con ciclofosfamida o la leucoforesis periódica, también pueden llevar a la remisión. La evidencia actual indica que todo enfermo, asintomático o no, debe recibir tratamiento intensivo, hasta llegar a la remisión completa, lo que le significa un aumento importante de la sobrevida.[79, 80]

Mieloma múltiple. Las tres drogas consideradas como más útiles son el melfalán, la ciclofosfamida y el BCNU, que inducen cada una de 35 a 50 por ciento de buenas respuestas, con el consiguiente aumento en la sobrevida.[81, 82] Están en estudio las combinaciones que incluyen las tres drogas mencionadas y la procarbazina: la asociación de melfalán y prednisona produce 48 por ciento de remisiones y la procarbazina-prednisona-melfalán 59 por ciento, todas de duración media mayor de 21 meses.[82, 83]

Otros tumores. En el melanoma avanzado, con la quimioterapia con una sola droga (ciclofosfamida, tiotepa, vinblastina, vincristina, procarbazina) la cifra de respuesta varía de 5 a 20 por ciento, con muy pocas remisiones completas. Con el uso de drogas nuevas en combinaciones como la de BCNU-vincristina-DIC, se ha obtenido 28 por ciento de remisiones. Con la administración de melfalán o DIC por perfusión o infusión regional continua se han logrado de 70 a 80 por ciento de buenas respuestas y se ha mostrado el aumento de la sobrevida en los casos que exhiben respuesta franca a este tratamiento.[84]

El carcinoma suprarrenal avanzado o metastásico responde en 37 a 61 por ciento de los casos a la administración prolongada del o,p, DDD, (un análogo del DDT) y en 87 por ciento de los pacientes, se observa descenso de las cifras de hormonas suprarrenales. Las mejorías son cortas pero ya se mostró prolongación de la vida de los enfermos.[85]

En casos de metástasis de sarcoma osteogénico, todo tratamiento había sido desalentador, pero recientemente se ha mostrado que el manejo con dosis masivas intravenosas de methotrexate (hasta de 600 mg./Kg., seguida de ácido folínico) produjo remisiones en tres de diez casos,[86] la adriamicina mejoró 5 de 9 enfermos [11, 44] y su combinación con DIC (imidazol-carboxamida) dio como resultado buenas respuestas en 8 de 18 casos tratados.[48] Se ensaya el efecto de combinaciones de algunas de estas drogas durante el tratamiento primario de los casos sin metástasis aparentes.

La adriamicina, combinada o no con DIC,[11, 44, 48] se considera como una buena indicación para casos con sarcomas de partes blandas (fibrosarcoma, liposarcoma, leiomiosarcoma, angiosarcoma, sarcoma, sinovioma y otros). En estos sarcomas, también la combinación de vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida, puede llegar a producir buenas respuestas objetivas.

En los tumores primarios del sistema nervioso central, los meduloblastomas, los astrocitomas y algunos glioblastomas, se pueden obtener mejorías por periodos tan largos como cinco años. Se han usado la administración intravenosa de vincristina en meduloblastoma [87] y de methotrexate por vía intratecal por largos periodos [88, 89] por infusión carotídea continua, la mitra-

micina, el BCNU y los corticosteroides por vía bucal o parenteral. Ahora se ensayan algunas combinaciones de drogas y se tiene la convicción de que deben ser útiles para este tipo de enfermos.

El futuro de la quimioterapia

El progreso impresionante de la quimioterapia del cáncer seguirá, probablemente a un ritmo más acelerado, basándose principalmente en varios puntos, que a nivel clínico son los que le han dado y le darán más empuje. Estos son:

1. La formación de grupos cooperativos para la investigación del cáncer en todos sus aspectos, a nivel hospitalario en ciudades, nacionales e internacionales.
2. El descubrimiento de nuevas drogras, más efectivas y menos tóxicas y su ensayo en el humano por los grupos cooperativos.
3. El aumento de la disponibilidad de esas drogas por los centros hospitalarios en donde se tratan enfermos con cáncer.
4. La valoración de combinaciones de medicamentos antitumorales ya probadamente efectivos con los nuevos.
5. La asociación de agentes químicos, aislados o en combinación, con radioterapia o cirugía, en el enfermo con cáncer avanzado o metastásico.
6. El uso más amplio de drogas, preferentemente en mezclas, como adyuvantes en el manejo primario del cáncer aparentemente localizado, ya sea con cirugía o radioterapia o ambas.
7. El estudio más amplio de otras vías de administración de drogas, fuera de las comunes, como son la perfusión regional prolongada, la vía intraarterial, la vía intratecal y otras.
8. El mejor tratamiento de sostén de los enfermos, para el control de las complicaciones asociadas o no al tratamiento: infecciones, hemorragias, inmunosupresión y lesión de tejidos normales.
9. El estudio y aplicación más amplia de la inmunoterapia, que parece llegará a ser una arma terapéutica formidable.
10. Promoción de la investigación de la cinética de las células cancerosas y su afectación durante el ciclo celular por las drogas en uso actual y las futuras.

REFERENCIAS

1. Silva-Sosa, M.: *Quimioterapia del cáncer en el niño.* Actualidades Médicas y Quirúrgicas 1972. XIV Jornadas Médicas Nacionales. México, Academia Nacional de Medicina, 1972, p. 299.
2. Silva-Sosa, M. y Aguirre, T.A.: *Tratamiento de la leucemia aguda del niño con sulfato de vincristina.* Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) *22*:157, 1965.
3. Frei, E.: *The effectiveness of combination of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia.* Blood *26*:642, 1965.
4. Henderson, E.S.: *Combination chemotherapy of acute lymphocytic leukemia of childhood.* Cancer Res. *27*:2570, 1967.
5. Pinkel, D.; Simone, J.V.; Hustu, H.O. y Aur, R.J.A.: *Nine years experience with "total therapy" of childhood acute lymphocytic leukemia.* Pediatrics *50*:246, 1972.
6. Silva-Sosa, M.: *Tratamiento masivo intermitente (TMI) de la leucemia aguda linfoblástica en el niño.* Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) *27*:401, 1971.
7. Bodey, G.P.; Rodríguez, V.; Whitecar, J.P.; Hart, J. y Freireich, E.J.: *The treatment of acute leukemia in adults.* En: *Leukemia-lymphoma.* Chicago, Year Book Med. Publ. Inc. 1969, p. 333.

8. DeVita, V.T. Jr.; Canellos, G.P. y Moxley, H.H.: *A decade of combination chemotherapy of advanced Hodgkin's disease.* Cancer *30*: 1495, 1972.
9. Silva-Sosa, M.: *Efecto de la quimioterapia durante el tratamiento primario del tumor de Wilms.* Por publicarse.
10. Burchenal, J.H. y Carter, S.K.: *New cancer chemotherapy agents.* Cancer *30*:1639, 1972.
11. Bonadonna, G.: *Phase I and preliminary phase II of adriamycin (NSC-123127).* Cancer Res. *30*:2572, 1971.
12. Clinical Screening Group of EORTC: *Study of the clinical efficiency of bleomycin in human cancer.* Brit. Med. J. *2*:643, 1970.
13. Ludlum, D.B.: *Mechanism of action of alkylating agents.* En: *Cancer chemotherapy II. The twenty-second Habnemman Symposium.* Brodsky, I.; Kahn, S.B. y Moyer, J.H. (Eds.). Nueva York, Grune & Stratton, Inc. 1972, p. 1.
14. Bertino, J.R. y Johns, D.G.: *Folate antagonist.* En: *Cancer chemotherapy II. The Twenty-second Habneman Symposium.* Brodsky, I.; Kahn, S.B. y Moyer, J.H. (Eds.). Nueva York, Grune & Stratton, Inc., 1972, p. 9.
15. Hitchings, H.H. y Elion, G.B.: *Mechanisms of action of purine and pyrimidine analogues.* En: *Cancer Chemotherapy II. The twenty-second Habnemman Symposium.* Brodsky, I.; Kahn, S.B. y Moyer, J.H. (Eds.). Nueva York, Grune & Stratton, Inc., 1972, p. 23.
16. Marsden, J.H.: *Mechanisms of action of* Vinca *alcaloids.* En: *Cancer chemotherapy II. The twenty-second Habnemman Symposium.* Brodsky, I.; Kahn, S.B. y Moyer, J.H. (Eds.) Nueva York, Grune & Stratton, Inc., 1972.
17. Burchenal, J.H. y Kreis, W.: *Antibiotics, L-asparaginase and new agents.* En: *Cancer chemotherapy II. The twenty-second Habnemman Symposium.* Brodsky, I.; Kahn, S.B. y Moyer, J.H. (Eds.). Nueva York, Grune & Stratton, Inc., 1972, p. 41.
18. Skipper, H.E.: *Biochemical, biological, pharmacologic, toxicologic, kinetics and clinical (subhuman and human) relationship.* Cancer *21*:600, 1968.
19. Cline, M.J.: *Introduction to chemotherapy.* En: *Cancer chemotherapy. Major problems in internal medicine.* Smith, L.H. (Ed.). Filadelfia, W.B. Saunders, Co., 1971, p. 1.
20. Greenwald, E.S.: *Pharmacology of cancer chemotherapy.* En: *Cancer chemotherapy* 2a. ed. Nueva York, Medical Examination Publ., Inc. 1973, p. 28.
21. Holland, P. y Holland, N.H.: *Prevention and management of acute hyperuricemia in childhood leukemia.* J. Pediat. *72*:358, 1968.
22. Greenwald, E.S.: *Special problems in toxicity.* En: *Cancer chemotherapy.* 2a. ed. Nueva York, Medical Examination Publ. Co., Inc. 1973, p. 320.
23. Penn, I.: *Malignant tumors in organ transplant recipients. Recent results in cancer research.* Nueva York, Springer-Verlag, 1970, p. 1.
24. Alvarado, J.; Djerassi, O. y Farber, S.: *Transfusion of fresh concentrated platelets to children with acute leukemia.* J. Pediat. *67*:13, 1965.
25. Freireich, E.J.: *The function and fate of transfused leucocytes from donors with chronic myelocytic leukemia in leukopenic recipients.* Ann. N.Y. Acad. Sci. *113*:1081, 1964.
26. Bodey, G.P.: *Management of infectious complications during cancer chemotherapy.* En: *Cancer chemotherapy. Twenty-second Hahnemman Symposium.* Brodsky, I.; Kahn, S.B. y Moyer, J.H. (Eds.). Nueva York, Grune & Stratton, Inc., 1972, p. 293.
27. Prager, D.; Bruder, M. y Sawitsky, A.: *Disseminated varicella in a patient with acute myelogenous leukemia: Treatment with cytosine-arabinoside.* J. Pediat. *78*:321, 1971.
28. Cangir, A.; Sullivan, M.P.; Sutow, W.W. y Taylor, G.: *Cytomegalovirus syndrome in children with acute leukemia.* J.A.M.A. *201*: 612, 1967.
29. DeVita, V.: Pneumocystis carinii *pneumonia: Successful diagnosis and treatment of two patients with associated malignant processes.* New Engl. J. Med. *280*:287, 1969.
30. Goldstein, D.P.: *The management of gestational throphoblastic disease. Principles of clinical management.* J.A.M.A. *220*:209, 1972.
31. Lewis, J.L.: *Chemotherapy of gestational choriocarcinoma.* Cancer *30*:1517, 1972.
32. Ziegler, J.L.: *Chemotherapy of Burkitt's lymphoma.* Cancer *30*:1534, 1972.
33. Simone, J.V.: *Treatment of children with acute lymphocytic leukemia.* Adv. Pediat. *19*: 13, 1972.
34. Holland, J.F. y Glidwell, O. (ALGB): *Chemotherapy of acute lymphocytic leukemia of childhood.* Cancer *30*:1480, 1972.
35. Moore, M.R.; Jones, S.E.; Bull, J.M.; William, L.A. y Rosemberg, S.A.: *MOPP chemotherapy for advanced Hodgkin's disease.* Cancer *32*:52, 1973.
36. Silva Sosa, M.: *Reticuloendoteliosis (histiocitosis) en niños. Estudio de 132 casos.* Por publicarse.
37. Starling, K.A. (SWCCSG): *Therapy of histiocytosis X with vincristine, vinblastine, and cyclophosphamide.* Amer. J. Dis. Child. *123*: 105, 1972.
38. Silva Sosa, M.: *Tratamiento masivo intermitente (TMI) del linfosarcoma en niños.* Por publicarse.
39. Aur, R.J.A.; Hustu, O.; Simone, J.V.; Pratt, C.B. y Pinkel, D.: *Therapy of localized and regional lymphosarcoma of childhood.* Cancer *27*:1328, 1971.
40. Carbone, P.P.: *Non-Hodgkin's lymphoma: Recent observations of natural history and intensive treatment.* Cancer *30*:1511, 1972.
41. Silva Sosa, M. y González Cerna, J.L.: *Wilms' tumor in children.* En: *Progress in*

clinical cancer. Ariel, I.M. (Ed.). Nueva York, Grune & Stratton, 1966, v. 2, p. 323.
42. Wolff, J.A.; Krivit, W.; Newton, W.A. Jr. y D'Angio, G.J.: *Single or multiple dose dactinomycin therapy of Wilms' tumor. A controlled cooperative group study conducted by The Children's Cancer Study Group A.* New Engl. J. Med. *279*:290, 1968.
43. Silva Sosa, M. y Aguirre, T.A.: *Quimioterapia del tumor de Wilms metastásico.* Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) *27*:409, 1971.
44. Vietti, T.J.; Sullivan, M.P.; Haggard, M.E.; Holcomb, T.M. y Berry, D.H.: *Vincristine sulfate and radiation therapy in metastastic Wilms' tumor.* Cancer *25*:20, 1970.
45. O'Bryan, R.M. (SWCCSG): *Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasia.* Cancer *32*:1, 1973.
46. Sutow, W.W.; Sullivan, M.P.; Ried, H.L.; Taylor, H.G. y Griffith, K.M.: *Prognosis in childhood rhabdomyosarcoma.* Cancer *35*: 1384, 1970.
47. Grosfeld, J.L.; Clatworthy, H.W. Jr. y Newton, W.A. Jr.: *Combined therapy in childhood rhabdomyosarcoma. An analysis of 42 cases.* J. Ped. Surg. *4*:637, 1969.
48. Gottlieb, J.A. (SWCCSG): *Chemotherapy of sarcomas with a combination of adriamycin and dimethyl-triazenoimidazole-carboxamide.* Cancer *30*:1632, 1972.
49. Gaytan, Y.M.: *Some observations about retinoblastoma, based on the analysis of 162 cases.* 10th Int. Cancer Congress, Houston, Res., 1970, p. 770.
50. Tapley, N.D.: *The treatment of retinoblastoma.* En: *Neoplasia in childhood.* Chicago, Year Book Med. Publ. Inc., 1969, p. 229.
51. Murillo, F.R.: *Tratamiento del retinoblastoma.* Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) *27*:635, 1970.
52. Burchenal, J.H.: Comunicación personal.
53. Hustu, H.O.; Pinkel, D. y Pratt, G.R.: *Treatment of clinically localized Ewing's sarcoma with radiotherapy and combination chemotherapy.* Cancer *40*:1522, 1972.
54. Kaufman, R.J.: *Testicular carcinoma.* En: *Cancer chemotherapy. Boerhaave series for postgraduate medical education.* Elkerbout, F.; Thomas, P. y Zwavelling, A. (Eds.). Leiden, Leiden University Press, 1971, p. 213.
55. Jacobs, E.M.; Johnson, F.D. y Wood, D.A.: *Stage II metastatic malignant testicular tumors.* Cancer *19*:1967, 1966.
56. Kennedy, B.J.: *Mithramycin therapy in advanced testicular neoplasia.* Cancer *26*:755, 1970.
57. Gumport, S.L. y Medrek, T.J.: *Observations on the use of cancer chemotherapeutic agents in patients with mycosis fungoides.* Cancer *17*:1045, 1964.
58. Van Scott, E.J. y Kalmanson, J.D.: *Complete remission of mycosis fongoides lymphoma induced by topical nitrogen mustard (HN2).* Cancer *32*:18, 1973.
59. Brunner, K.W.: *Chemotherapy in the management of bronchogenic carcinoma.* En: *Cancer chemotherapy. Boerhaave series for postgraduate medical education.* Elkerbout, F.; Thomas, P. y Zwavelling, A. (Eds.). Leiden, Leiden University Press, 1971, p. 138.
60. Segaloff, A.: *Hormonal therapy of breast cancer.* Cancer *30*:1541, 1972.
61. Krakoff, I.H.: *Chemotherapy of solid tumors. Chemotherapy and hormonal chemotherapy of carcinoma of the breast.* En: *Cancer chemotherapy. II. Twenty-second Hahnemman Symposium.* Brodsky, I.; Kahn, S.B. y Moyer, J.H. (Eds.). Nueva York, Grune & Stratton, Inc., 1972, p. 109.
62. Carter, S.K.: *Single and combination nonhormonal chemotherapy in breast carcinoma.* Cancer *30*:1543, 1972.
63. De la Garza, S.J.: *Quimioterapia oncológica en padecimientos no hematológicos en el adulto.* En: *Actualidades Médicas y Quirúrgicas 1972.* México, Academia Nacional de Medicina, 1972, p. 303.
64. Smith, J.P.; Rutiedge, F. y Wharton, J.T.: *Chemotherapy of ovarian cancer. New approaches to treatment.* Cancer *30*:1565, 1972.
65. Gold, G.L. y Baig, M.: *Chemotherapy and hormonal therapy in neoplasias of the ovary and uterus.* En: *Cancer chemotherapy II. The twenty-second Hahnemman symposium.* Brodsky, I.; Kahn, S.B. y Moyer, J.H. (Eds.). Nueva York, Grune & Stratton, Inc., 1972, p. 125.
66. Cline, M.J.: *Genitourinary malignancy.* En: *Cancer chemotherapy. Major problems in internal medicine.* Filadelfia, W.B. Saunders Co., 1971, p. 42.
67. Taylor, S.G.: *Hormonal therapy in the managements of disseminated cancer.* En: *Chemotherapy of cancer.* Cole, W.H. (Ed.). Filadelfia, Lea & Febiger, 1970, p. 204.
68. Anafield, F.J.: *Carcinoma of the digestive tract.* En: *Cancer chemotherapy. Boerhaave series for postgraduate medical education.* Elkerbout. F.; Thomas, P. y Zwavelling, A. (Eds.). Leiden, Leiden University Press, 1971, p. 132.
70. Cline, M.J.: *Malignant tumors of the gastrointestinal tract.* En: *Cancer chemotherapy. Major problems in internal medicine.* Filadelfia, W.B. Saunders Co., 1971, p. 78.
71. Lane, M.; Moore, J.E. III; Levin, H. y Smith, F.E.: *Methotrexate therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck.* J.A.M.A. *204*:561, 1968.
72. Snow, G.B.: *Intraarterial chemotherapy combined with radiotherapy or surgery in tumours of the headneck area.* En: *Cancer chemotherapy. Boerhaave series for postgraduate medical education.* Elkerbout, F.; Thomas, P. y Zwavelling, A. (Eds.). Leiden, Leiden University Press, 1971, p. 192.
73. Silva Sosa, M.; Lobo, S.F. y Aguirre, T.A.: *Neuroblastoma. Análisis de nuestra experien-*

cia con 124 casos. I. Cuadro clínico. Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) 30:173, 1973.
74. Evans, A.E.: *Treatment of neuroblastoma.* Cancer 30:1595. 1972.
75. Voute, P.A. Jr.: *Treatment of children with neuroblastoma.* En: *Cancer chemotherapy. Boerhaave series for postgraduate medical education.* Elkerbout, F.; Thomas, P. y Zwavelling, A. (Eds.). Leiden, Leiden University Pres, 1971, p. 168.
76. Silva Sosa, M.; Aguirre, T.A. y Lobo, S.F.: *Neuroblastoma. Análisis de nuestra experiencia con 124 casos. II. Resultados del tratamiento.* Bol. Méd. Hosp. Infant. (Méx.) 30: 193, 1973.
77. Sutow, W.W.: *Comparison of survival curves. 1956* versus *1962, in children with Wilms' tumor and neuroblastoma.* Pediatrics 45:800, 1970.
78. Clarkson, B.D.: *Acute myelocytic leukemia in adults.* Cancer 30:1572, 1972.
79. Huguley, C.M. Jr.: *Chronic myelocytic and chronic lymphocytic leukemia.* Cancer 30: 1583, 1972.
80. Huguley, C.M. Jr.: *Survey of current therapy of problems in chronic leukemia.* En: *Leukemia-lymphoma.* Chicago, Year Book Med. Publ. Inc., 1970, p. 317.
81. Canellos, G.P.; Devita, V.T.; Whang Peng, J. y Carbone, P.P.: *Hematologic and cytogenetic remission of blastic transformation in chronic granulocytic leukemia.* Blood 38:671, 1971.
82. Bergsagel, D.E.: *Plasma cell myeloma. An interpretative review.* Cancer 30:1588, 1972.
83. Alexanian, R. (SWCCSG): *Combination chemotherapy for multiple myeloma.* Cancer 30: 382, 1972.
84. Luce, J.K.: *Chemotherapy of malignant melanoma.* Cancer 30:1604, 1972.
85. Schein, P.S.: *Chemotherapeutic management of the hormone-secreting endocrine malignancies.* Cancer 30:1616, 1972.
86. Jaffe, N.: *Favorable response of metastatic osteogenic sarcoma to pulse high-dose methotrexate with citrovorum factor rescue and radiation therapy.* Cancer 31:1367, 1973.
87. Lampkin, B.C.; Mauer, A. y McBride, B.H.: *Response of medulloblastoma to vincristine sulfate. A case report.* Pediatrics 39:761, 1967.
88. Silva Sosa, M.: *Methotrexate intratecal en tumores malignos del sistema central en niños.* Por publicarse.
89. Wilson, C.B. y Norrell, H.A.: *Brain tumors chemotherapy with intrathecal methotrexate.* Cancer 23:1038, 1969.