

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**EVALUACION DE LA CAPACIDAD INMUNOLOGICA EN ENFERMAS  
CON CARCINOMA CERVICO-UTERINO SOMETIDAS A TRATAMIENTO ORTODOXO**

**ANALISIS DE 38 CASOS \***

LUIS JIMÉNEZ-ZAMUDIO, † MA. EUGENIA CASTRO-MUSSOT, † § LUIS FAVILA-CASTILLO, † § ALICIA GUTIÉRREZ-GÓMEZ, ¶  
IRMA PULIDO-VILLEGAS ¶ y GERMÁN GARCÍA-GARCÍA ¶

1. Una buena evolución inmunológica suele coincidir con un buen estado general post-tratamiento, hecho observado en 19/18 enfermas. Solamente en un caso, un buen estado inmunológico fue acompañado de mal estado clínico.

2. Una mala evolución inmunológica va acompañada en la mayoría de los casos (14/19) de una mala evolución clínica.

3. Hubo un pequeño número de casos (6/38) en que no existió una correlación aparente; en 5 había deterioro inmunológico sin aparente actividad tumoral; en otro, la paciente falleció, "a pesar" de que mostraba cierta capacidad inmunológica.

4. El tratamiento no parece dañar seriamente la capacidad inmunitaria. En muchos casos (18/38) no hubo cambio o parecieron mejorar las características inmunitarias. De los restantes, 9 presentaron mala capacidad de respuesta antes de iniciado el tratamiento. En 11/38, en los cuales hubo deterioro durante el estudio, no es posible saber si ello fue resultado del tratamiento o del avance tumoral.

5. De los 14 casos en que el mal estado inmunológico se correlacionó con mal estado clínico, 9 presentaron factores en suero capaces de inhibir la respuesta de células pertenecientes a individuos sanos.

6. Las pruebas utilizadas pudieran representar tan sólo una fracción de la verdadera capacidad inmunitaria del enfermo.

7. Quizás sea factible, en enfermas con aparente respuesta clínica favorable y con deficiente capacidad inmunológica, reforzar ésta mediante procedimientos de estimulación inespecífica, cuando no se encuentren factores inhibitorios.

El cáncer constituye en la actualidad un problema situado en una encrucijada a la cual se pretende llegar por múltiples cauces o avenidas: agentes cancerígenos; trastornos genéticos; elementos ecológicos; errores nutricionales; perturbaciones inmunológicas, y otros. La investigación básica, de laboratorio, se agita en este momento en el campo de la biología molecular: los ácidos nucleicos contaminados por virus o alterados por el azar, dan lugar a cepas celulares que recorren alocadamente ciclos de replicación, escapando a los mecanismos de inhibición, de crecimiento y de diferenciación. Este campo de trabajo denominado por Smithers "citologismo", es cada vez más profundo, más oscuro y quizás hasta ahora más improductivo, ya que se ignora la causa del disturbio celular.

\* Realizado con la ayuda económica de la Research Corporation, E.U.A.

† Departamento de Inmunología. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional.

§ Becario del CONACYT.

¶ Hospital de la Mujer. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

En el terreno práctico, la oncología tiende en este momento a estudios de epidemiología y de patología geográfica. La identificación de componentes *quizás necesarios pero no suficientes* para la cancerización, haría que al suprimirlos, el número de cancerosos disminuyera, aunque estas maniobras profilácticas renuncien provisionalmente al conocimiento íntimo del proceso de la malignización celular. Una lógica un poco elemental argüiría que para conseguir la curación del cáncer habría que conocer su causa; sin embargo, en vista de que este conocimiento va retrasándose, los medios de investigación se han lanzado más bien en este instante a tratar de que muera menos gente, mediante medidas preventivas derivadas de investigaciones epidemiológicas. Ya llegará quizá el momento en que se cumpla la satisfacción científica con el conocimiento riguroso de la cancerogénesis.

En 1909 Paul Erlich escribía: "Estoy convencido de que durante el desarrollo y crecimiento surgen con extremada frecuencia células malignas, pero que en la mayoría de los individuos permanecen latentes a causa de la acción protectora del huésped. También estoy convencido de que esta inmunidad natural no es debida a la presencia de elementos antimicrobianos, sino simplemente determinada por factores celulares. Estos pueden ser debilitados en los grupos de edad avanzada en los que el cáncer presenta mayor prevalencia".

A partir de los 50's aparece una nueva tendencia en la investigación oncológica, a la que van unidos los nombres de Furth (1953),<sup>1</sup> Green (1954),<sup>2</sup> Tyler (1960)<sup>3</sup> y Burnet (1970).<sup>4</sup> En el fondo de las teorías de estos autores predomina, más que la imagen de la célula cancerosa, su *conducta social*, sus relaciones con tejidos circundantes y su evasión a los mecanismos homeostáticos del huésped. La neoplasia no sería tan sólo la multiplicación de células autónomas, sino un disturbio de las comunicaciones intercelulares.

En 1970 Burnet acuña el término de "vigilancia inmunológica". Según él, el hecho inicial sería una mutación en célula somática, que originaría un clono, pero los linfocitos T, timo-dependientes, en su papel

de vigilancia, harían que el incipiente cáncer abortara, ya que esas células contienen antígenos "no propios", extraños al sistema linfocítico, y se elimina así el clono. La decadencia del sistema de vigilancia, debida por ejemplo a la edad o a otros elementos intercurrentes, pueden hacer fracasar la represión del clono incipiente y el cáncer progresa hasta su expresión clínica.

He aquí ya un concepto riguroso del mecanismo inmunitario que según Burch "no es un artificio arbitrario introducido por el Todopoderoso para frustrar al cirujano de trasplante, sino consecuencia inevitable en la evolución biológica de los organismos multicelulares". Existe, según él, un sistema central de control del crecimiento celular, en el que, ciertas "proteínas de control mitótico" (MCPs), son efectores de señales o influjos sobre las células de los diversos sistemas tisulares. A su vez, estas células "blanco" poseerían "factores de codificación tisular" (TCFs), credenciales que las identificarían frente a los efectores del sistema central de control. Es decir hay un mecanismo de retroalimentación en el que los efectores del sistema central actuarían sobre una ruta "eferente" en tanto que las células "blanco" utilizarían un cauce "aferente" sobre las proteínas de control mitótico del sistema central. De conformidad con esta hipótesis, el concepto puede aplicarse tanto al crecimiento normal como al crecimiento neoplásico; el sistema central de control está localizado en el aparato linfocitario; y un disturbio en este sistema de retroalimentación originaría el crecimiento tumoral irrefrenable.

Según Burch este disturbio se originaría inicialmente en el sistema central de control, en el que aparecerían fenómenos mutativos desencadenados por fuerzas estocásticas en la célula somática y específicamente sobre el ADN de las células estaminales, a diferencia de la concepción clásica según la cual el trastorno aparecería inicialmente en la célula "blanco" o célula genuinamente neoplásica más tarde.

De todas suertes, la hipótesis de Burnet y la de Burch residen sobre la misma base: un trastorno en el sistema de regulación del crecimiento, originado inicialmente por un fenómeno mutativo, que conduce a la aparición de un *clono prohibido* y a la progresión del cáncer. Estos fenómenos de reconocimiento e ignorancia entre sistemas celulares, llamémoslo o no inmunidad, representan la verdadera entraña del problema.

La investigación de la célula cancerosa ha sido una suerte de pantalla que ha impedido penetrar en el estudio de las relaciones celulares. El crecimiento neoplásico debe ser considerado como un colapso o como una aberración en la organización biológica. El cáncer es primariamente un problema biológico más que una

Cuadro 1 Distribución por estadios de las 38 enfermas de cáncer cérvico-uterino investigadas inmunológicamente

Estadio	Número de casos
I A	1
I B	14
II A	9
II B	10
III	1
IV	3

enfermedad en el sentido en que actualmente empleamos esta palabra.

Una vez que la neoplasia maligna ha logrado expresión clínica y admitida la intervención inmunitaria, debe investigarse la posibilidad de correlación entre la etapa clínica, el efecto terapéutico y la situación y evolución inmunitarias. Por ello hemos decidido estudiar la imagen inmunitaria de la enferma, durante el tratamiento e inmediatamente después de concluido éste.

Múltiples han sido las investigaciones hechas en este aspecto y para diferentes localizaciones. Eilber y col.<sup>5</sup> justipreciaron la capacidad inmunológica en 116 enfermos de melanoma maligno y 40 con sarcomas óseos y de tejido blando, y comprobaron una correlación entre la hipersensibilidad cutánea al dinitro-cloro-benceno (DNCB) y la extensión clínica de la malignidad. El 80 por ciento de enfermos en estadio I fueron DNCB positivos, en tanto que sólo 37 por ciento en estadio III mostraron reacción positiva. La falta de reactividad persistente frente al DNCB e incluso una situación de anergia, estuvo asociada a la aparición de recidivas en más de un 80 por ciento de las veces. La evaluación secuencial de la reactividad frente al DNCB representa un útil método de **monitoreo** respecto a la situación clínica de la enfermedad.

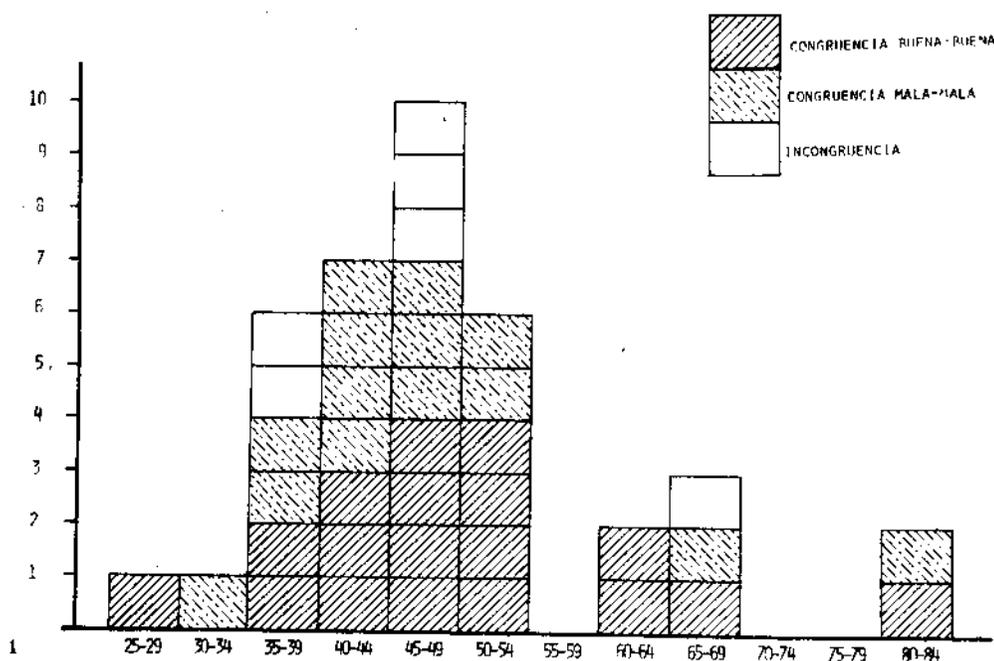
Dillon y col.<sup>6</sup> investigaron la formación de rosetas linfocíticas (células T) para estimar la competencia inmunológica en 102 enfermos con carcinoma broncogénico. En los estadios avanzados los niveles de células T declinan siempre que se trate de carcinomas esca-

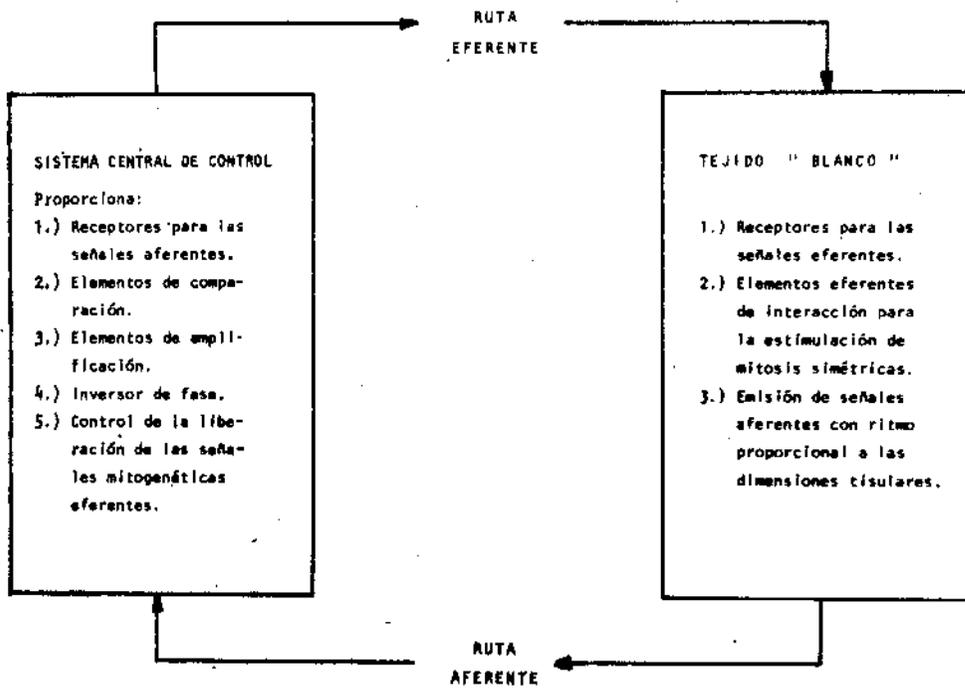
mosos, de células aveniformes o indiferenciados; no así en los adenocarcinomas. Un decremento en el nivel de células T precedía la aparición de metástasis clínicamente evidentes, en un periodo promedio de 2.5 meses. Es éste pues un método útil para predecir el riesgo de aparición de metástasis, lo que permitiría, de acuerdo con la investigación, instituir tempranamente una terapéutica coadyuvante.

Pierce y col.<sup>7</sup> sometieron al estudio la capacidad tóxica antitumoral de los linfocitos de sangre periférica de enfermos con carcinoma broncogénico que se hacía evidente en enfermos operados sin manifestación clínica actual de malignidad, en tanto que linfocitos procedentes de donadores normales o enfermos con enfermedad activa, no la mostraban.

Papatestas y col.<sup>8</sup> llevaron a efecto el recuento de linfocitos periféricos en sangre de 453 enfermas de carcinoma mamario; el número de linfocitos en enfermas con tumores incipientes era superior al de aquellas en estadios avanzados. La supervivencia a 5 años en enfermas con más de 2 000 linfocitos por ml. antes del tratamiento, fue de 87 por ciento en estadio I, de 67 en estadio II y 57 por ciento en estadio III. Según estos autores el recuento de linfocitos es un indicador pronóstico en cáncer mamario. La linfopenia estaría ligada a la presencia de sustancias bloqueadoras de los mecanismos inmunitarios de defensa.

En resumen surge la duda de si la situación inmunitaria del enfermo es operante en la evaluación clínica de la enfermedad, o si representa tan sólo un elemento más de la declinación del paciente.





2

## Material y métodos

Fueron estudiadas 38 enfermas de cáncer cérvico-uterino cuyo histograma de edades, que incluye la congruencia o incongruencia inmunoclínica de cada caso (véase texto más adelante), está representado en la figura 1 y cuya distribución en estadios aparece en el cuadro 1. La estirpe histológica de todos los casos fue "carcinoma epidermoide".

El tratamiento consistió sin excepción en dos aplicaciones de radium, una endovaginal, otra intrauterina, realizadas simultáneamente y repetidas al cabo de dos semanas, e irradiación externa con cobalto 60. En las etapas incipientes, la radiumterapia precedió a la cobaltoterapia. En los casos avanzados la cobaltoterapia constituyó la primera fase de la terapéutica.

**Pruebas utilizadas.** Las pruebas inmunológicas utilizadas fueron de dos tipos: *in vivo* por una parte y pruebas de laboratorio por otra. Para las primeras, fue aplicado a la piel de la enferma un parche impregnado de 0.1 ml. de una solución de dinitro cloro benceno (DNCB) al 2 por ciento, en acetona. Para examinar el resultado de esta prueba se hizo una

aplicación similar 15 días después, con una solución al 0.05 por ciento.

Esta prueba, al ser positiva, indica la capacidad en el sujeto de iniciar *de novo* una respuesta inmunológica de tipo celular. Fue realizada al ser establecido el diagnóstico histológico de la neoplasia y previamente a toda maniobra terapéutica. También en este momento se investigó la capacidad de respuesta frente a diversos antígenos, mediante la técnica siguiente: inyección intradérmica de 0.1 ml. de 4 U de proteína purificada de *Mycobacterium tuberculosis* (P.P.D.) o 25 U de SK-SD (estreptocinasa-estreptodornasa, obtenida de *Streptococcus*). La reacción positiva mediante la inyección intradérmica de cualesquiera de éstos, indica que el sistema inmunológico es capaz de reconocer antígenos a los que ha estado expuesto previamente. La negatividad a ambos antígenos puede indicar, tanto la ausencia de exposición previa como incapacidad inmunológica del individuo.

También previamente a todo tratamiento fueron realizadas pruebas *in vitro*, que consistieron en el estudio de la reactividad a P.P.D. y a SK-SD mediante la prueba llamada del factor inhibidor de migración de leucocitos (M.I.F.), que consiste en la comparación de la migración de una población de leucocitos obtenidos de la sangre del sujeto, en presencia o ausencia de un antígeno al cual el individuo es sensible (P.P.D. o SK-SD).

Sin la presencia del antígeno los leucocitos migran y forman una zona fácilmente medible, considera-

Cuadro 2 Resultados obtenidos en la investigación de las enfermas en estadio I (A y B)

No. casos	Evolución inmunológica	Evolución clínica
8	Buena	Buena
5	Mala	Mala
2	Mala	Buena

Cuadro 3 Resultados obtenidos en la investigación de las enfermas en estadio II (A y B)

II A		
No. casos	Evolución inmunológica	Evolución clínica
6	Buena	Buena
2	Mala	Mala
1	Mala	Buena
II B		
No. casos	Evolución inmunológica	Evolución clínica
4	Buena	Buena
3	Mala	Mala
2	Mala	Buena
1	Buena	Mala

da como el 100 por ciento de migración. En cambio, en presencia de un antígeno al cual el individuo es sensible, los linfocitos producen un "factor que inhibe la migración" (M.I.F.). Este factor reduce notablemente el movimiento de las células y la zona de migración puede compararse con la testigo.

La inhibición de la migración por un antígeno es una medida de la respuesta inmunológica celular a dicho antígeno y es considerada como un equivalente *in vitro* a la reacción dérmica obtenida *in vivo*.

Otra prueba también realizada en esta investigación fue la de inhibición de la prueba M.I.F., cuya finalidad es indagar la existencia de factores capaces de inhibir la capacidad de producción de M.I.F. La técnica es la siguiente: se monta la prueba M.I.F., con células de un individuo sano, cuya reactividad a determinados antígenos es conocida. Esta prueba es seguramente positiva, es decir, hay inhibición de la migración; después se repite la prueba, previa incubación de las células en el suero problema. Si la inhibición no se modifica, no hay factores inhibidores no específicos en el suero problema. Si la inhibición desaparece o disminuye, se sospecha la existencia de inhibidores no específicos en el suero probado.

La prueba a P.P.D. y a SK-SD tanto *in vivo* como *in vitro* fueron llevadas a cabo al inicio del tratamiento y al final de éste, en los casos en que esto fue posible.

Cuadro 4 Síntesis de los resultados obtenidos en 38 casos de cáncer cérvico-uterino

No. casos	Evolución inmunológica	Evolución clínica
18	Buena	Buena
14	Mala	Mala
5	Mala	Buena
1	Buena	Mala

En tres enfermas fue hecha una tercera serie de pruebas en sangre, a los 6, 10 y 11 meses respectivamente. En las tres hubo sospecha clínica de actividad tumoral.

## Resultados

Se acepta convencionalmente la terminología siguiente: buena evolución inmunológica: mantenimiento o incremento de la capacidad inmunológica inicial, sin aparición de factores inhibidores; mala evolución inmunológica: pérdida de alguna o algunas capacidades de respuesta (reactividad) o aparición de factores inhibidores.

En el cuadro 2 pueden verse los resultados obtenidos en la investigación en las enfermas de estadio I (A y B). En 13 enfermas existe congruencia entre la evolución inmunológica y la evolución clínica y en dos existe incongruencia, siendo mala la evolución inmunológica y buena la evolución clínica. Las edades de estas dos enfermas fueron de 37 y 49 años respectivamente.

En el cuadro 3 aparecen los resultados obtenidos en la investigación de las enfermas en estadio II (A y B). En el subgrupo II-A aparecen 8 casos de congruencia inmunoclínica. En el caso restante, de incongruencia, la evolución inmunológica fue mala en tanto que fue buena la evolución clínica. En esta enferma la edad era de 67 años.

Cuadro 5 Índice de congruencia

Relación	Evolución inmunológica	Resultado terapéutico inmediato
Congruente	32/38 =	0.84
Incongruente	6/38 =	0.15

En el subgrupo II-B aparecen 7 casos de congruencia inmunológica; dos de incongruencia, en los que la evolución inmunológica fue mala, en tanto que la clínica fue buena, y un último caso en que la evolución inmunológica fue buena y la clínica mala.

En lo concerniente a los estadios III y IV, la evolución inmunológica fue mala en la primera y única prueba, y el estadio clínico se agravó rápidamente. Los cuatro casos mostraban pues una congruencia inmunoclínica.

En los cuadros 4 y 5 está representado el resumen de la investigación: congruencia inmunoclínica en 32 casos y 6 incongruencias, y su relación recíproca. Las cifras 0.84, índice de congruencia y 0.15 índice de incongruencia no intentan poseer significación estadística alguna.

## REFERENCIAS

1. Furth, J.: *Condition and autonomous neoplasms: A review*. Cancer Research 13:477, 1953.
2. Green, H. N.: *An immunological concept of cancer: A preliminary report*. Brit. Med. J. 2:1374, 1954.
3. Tyler, A.: *Clues to the aetiology, pathology and therapy of cancer provided by analogies with transplantation disease*. J. Natl. Cancer. Inst. 25:1197, 1960.
4. Burnet, F. M.: *Immunological surveillance*. Oxford, Pergamon Press, 1970.
5. Eilber, R. F.; Nizze, A. J. y Morton, L. D.: *Sequential evaluation of general immune competence in cancer patients: Correlation with clinical course*. Cancer 35:660, 1975.
6. Dillon, A. L.; Potvin, C. y Chretien, B. P.: *Thymus-dependent lymphocyte levels in bronchogenic carcinoma: Correlations with histology, clinical stage and clinical course after surgical treatment*. Cancer 35:687, 1975.
7. Pierce, G. E. y De Vald, B.: *Microcytotoxicity assays of tumor immunity in patients with bronchogenic carcinoma correlated with clinical status*. Cancer Res. 35:3577, 1975.
8. Papatestas, A. E.; Lesnick, G. J.; Jenkins, G. y Aufses, A. H., Jr.: *The prognostic significance of peripheral lymphocyte counts in patients with breast carcinoma*. Cancer. 37:164, 1976.
9. Burch, P. R. J.: *The biology of cancer. A new approach*. Baltimore, University Park Press. 1976.