

Presente y futuro de la oncología terapéutica

I. INTRODUCCION

GERMAN GARCIA*

Hablar de cáncer es un penoso caminar sobre tierras movedizas plagadas de incertidumbre. Quizás nos sitúe en la realidad el repetir la frase de Demócrito, al decir: "Todo lo que existe en el Universo es el fruto del *azar* y de la *necesidad*". En esta ocasión, necesidad ha sido, encontrar a través de diversas rutas, posibilidades de actuar aisladamente con armas que ayudan a aliviar el sufrimiento del canceroso.

A expensas de mecanismos terapéuticos hemos podido conseguir atisbos en el mecanismo de la cancerización, sin llegar a penetrar en un conocimiento fidedigno de la entraña del proceso, de la misma suerte que el bombardeo y destrucción de algunas ciudades nos enseñó su situación geográfica, desconocida por nosotros hasta entonces.

Es nuestro empeño en este simposio mostrar en primer lugar cómo la detección precoz, la extirpación quirúrgica, la destrucción por radiaciones, el fortalecimiento del nivel inmunitario del huésped, la sistemática agresión por drogas de las nómadas célu-

las tumorales, la articulación multidisciplinaria de diversas armas y posibilidades de prevención, son tácticas válidas que, sin embargo, no constituyen estrategia frente al enemigo.

Hasta aquí la *necesidad*, obligación primordial de la medicina.

Hemos introducido sin embargo, en cada vector terapéutico sus respectivas visiones del futuro, que pudieran quizás llevarnos a logros más trascendentes.

Interviene aquí el *azar* de Demócrito, que puede tal vez lograr una simbiosis del conocimiento fragmentario y riguroso, con la inquietud, pasión y límite del ser biológico.

Esta simbiosis que aspira a llenar el vacío entre la biosfera y el mundo de las ideas, que conduce a lo que Jacques Monod ha denominado ética del conocimiento, opuesta a los sistemas animistas que crean en el ser humano, terror inherente a su condición animal.

Por el contrario, la ética del conocimiento aspira a llevar al hombre al conocimiento auténtico, invistiéndolo de su valor trascendente, al servicio de un valeroso ideal.

Ojalá este simposio desencadene udas e inquietudes en lugar de falaces certidumbres.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 2 de marzo de 1983.

* Académico titular.

II. PRESENTE Y FUTURO DE LA CIRUGIA ONCOLOGICA

ARTURO BELTRAN-ORTEGA*

La cirugía continúa siendo un método terapéutico práctico y eficaz en el manejo de los enfermos con neoplasias malignas. Habitualmente en el enfermo con cáncer es necesario realizar un procedimiento quirúrgico ya sea para la obtención de tejido para estudio histopatológico que confirme el diagnóstico, o bien como procedimiento curativo o paliativo de la enfermedad.

En la década pasada el mejor conocimiento de la biología del cáncer, el desarrollo de nuevos métodos terapéuticos de radioquimioinmunoterapia y sobre todo la aceptación por los oncólogos de los beneficios de la aplicación de tratamientos multidisciplinarios han producido cambios importantes en las indicaciones y técnicas quirúrgicas aplicables a los diversos tipos de tumores.

Cirugía clasificadora

Un factor determinante en la selección apropiada de la terapéutica en el manejo de un enfermo con cáncer es la determinación de la extensión del mismo. El conocimiento de la etapa clínico-histopatológica de la enfermedad permite la selección de la modalidad y secuencia de utilización de los diferentes métodos terapéuticos.

A pesar de los avances logrados por métodos radiológicos no invasivos de tomografía axial computarizada o de procedimientos radiológicos selectivos, como la linfografía, o bien de dosificación de marcadores tumorales biológicos, la única forma de obtener una clasificación clínico-histopatológica es mediante el análisis histopatológico de órganos y tejidos obtenidos mediante un procedimiento quirúrgico. La enfermedad de Hodgkin es un ejemplo de lo señalado. En enfermos con linfoma de Hodgkin se ha obtenido un aumento considerable en la sobrevida de los mismos; resultados obtenidos en gran parte de la adecuada selección de la terapéutica en relación a la extensión y localización de la enfermedad.¹

La cirugía permite la obtención de especímenes para análisis histopatológico del bazo, tejido hepático, ganglios intra y retroperitoneales, médula ósea, y así determinar la extensión de la neoplasia, utilizando radioterapia como tratamiento inicial en enfermos con localización de tumor a una sola área supra

o infradiafragmática, y quimioterapia cuando se comprueba la enfermedad en las dos áreas, o bien neoplasia orgánica generalizada.

En el manejo del cáncer de la glándula mamaria, existe el criterio generalizado de no administrar ningún tratamiento complementario cuando el tumor es menor de 2 cm y no existen metástasis ganglionares axilares demostradas histológicamente siempre que se haya utilizado un procedimiento radical quirúrgico loco-regional adecuado. En presencia de metástasis axilares el criterio de administrar tratamientos complementarios adyuvantes de radio y/o quimioterapia, es el habitualmente sustentado actualmente dependiendo el tipo de tratamiento del número de ganglios con depósitos tumorales demostrables, lo cual sólo es factible mediante el análisis histológico cuidadoso de todos los ganglios axilares y subescapulares obtenidos mediante la extirpación de los mismos.²

El diagnóstico más frecuente de lesiones tumorales en etapas iniciales ha permitido la utilización de técnicas quirúrgicas menos radicales en el manejo de ciertos tumores.

La mastectomía radical clásica, como tratamiento del cáncer de mama en etapa loco-regional, consistente en la resección en bloque de la glándula mamaria, músculos pectorales mayor y menor con el contenido celular adiposo ganglionar axilo-subescapular, está siendo substituída por la mastectomía radical modificada, en la cual se preserva el pectoral mayor, con resultados de sobrevida comparables, y con menor deformación de la paciente.³ Métodos quirúrgicos aun más conservadores de cuadrantectomía de la glándula mamaria con disección axilar o bien la excisión amplia del tumor primario seguido de radioterapia loco-regional, están siendo empleados para casos muy iniciales.⁴

En el manejo de los tumores de partes blandas localizados en las extremidades, el criterio de manejo de la resección del mismo con amplio margen de ser factible realizarlo, seguido de radioterapia regional, está permitiendo salvar extremidades que anteriormente eran amputadas o desarticuladas.

Igualmente, en casos iniciales de sarcoma osteogénico la resección en bloque de parte del hueso afectado con substitución del mismo, seguido de quimioterapia orgánica generalizada es una alternativa a considerar frente al procedimiento de amputación o desarticulación.⁵

Cirugía citoreductiva

El empleo de nuevos productos quimioterápicos antineoplásicos y la utilización de combinaciones de los mismos ha producido mejores respuestas frecuentemente en relación al menor volumen tumoral tratado, lo que justifica en ocasiones la resección

* Académico numerario. Instituto Nacional de Cancerología.

parcial de masas tumorales en algunas neoplasias seguida de quimioterapia.

En el manejo del cáncer de ovario avanzado, la extirpación de la mayor cantidad de tumor intra-abdominal seguida de quimioterapia orgánica generalizada, ha prolongado la supervivencia de las enfermas.

La resección de metástasis pulmonares únicas ó múltiples de sarcomas primarios de partes blandas u óseas,⁶ es un criterio ampliamente aceptado, seguido de tratamientos sistémicos complementarios.

Cirugía reconstructiva

La cirugía actual en el manejo de los tumores malignos toma cada día más interés no solamente en la curación del enfermo, sino en la aplicación de técnicas que permitan la restitución funcional y cosmética de los órganos y tejidos resecaados.

Los conocimientos adquiridos en el desarrollo de los colgajos músculo cutáneos y la utilización más frecuente de los mismos, para la reparación de los defectos producidos por una cirugía más radical, ha sido un gran avance sobre todo en tumores de la cabeza y el cuello.

Técnicas especiales han sido designadas para la construcción de neo-laringes en los enfermos que requieren la extirpación del órgano, con posibilidad de producción de sonidos a través de una fistula esófago-traqueal planeada.⁷

El microscopio es utilizado con mayor frecuencia en el campo de la cirugía oncológica. Con técnicas de microcirugía ha sido posible la restitución de órganos resecaados, tales como el esófago cervical, mediante el transplante de un segmento de intestino anastomosando los vasos sanguíneos del mismo, a vasos tiroideos.⁸

Nuevas técnicas de reparación cosmética han sido desarrolladas en enfermas a quienes se les ha practicado una mastectomía,⁹ siendo factible la reconstrucción mediante el empleo de colgajos de músculo dorsal ancho o recto anterior del abdomen los cuales en combinación con la aplicación de una prótesis mamaria disminuyen el defecto operatorio. Estas técnicas cada día más indicadas y empleadas son resultado del concepto de restituir al máximo funcional y cosméticamente al enfermo a quien se le ha practicado una resección amplia como manejo de una neoplasia maligna.

REFERENCIAS

1. De Vita, V.T.; Lewis, B.J.; Rozenweig, M., y Muggia, R.M.: *The Chemotherapy of Hodgkin's disease. Past experiences and future directions.* Cáncer, 1978; 42 (Suppl. Agosto): 1979.
2. Henderson, I.C., y Canellos, G.D.: *Cancer of the breast. The past decade.* N. Engl. J. Med. 1980; 302:78.

3. Nemoto, T.; Vana, J.; Bedwani, R.N.; Baker, H.W.; McGregor, F.H., y Murphy, G.D.: *Management and Survival of Female-Breast Cancer: Results of National Survey by the American College of Surgeons.* Cancer, 1980; 45:2917.
4. Calle, R., y Pilleron, J.P.: *Radiation Therapy with and without Lumpectomy, for Operable Breast Cancer.* Breast, 1979; 5: 2.
5. Campanacci, M., y Costa, P.: *Total resection of distal femur or proximal tibia for bone tumours: Autogenous bone-grafts and arthrodesis in 26 cases.* J. Bone Joint. Surg. (Br.) 1980; 62-B: 201.
6. Rosenberg, S.A.; Fiye, M.W.; Conkle, D.; Seipp, C.A.; Levine, A.S., y Simon, R.M.: *Treatment of Osteogenic Sarcoma II. Aggressive resection of Pulmonary metastases.* Cancer Treat. Rep. 1979; 63:753.
7. Arslam, M.: *Techniques of laryngeal reconstruction.* Laryngoscope, 1975; 85:862.
8. Flynn, M.B.; y Acland, R.D.: *Free Intestinal Autografts for Reconstruction Following Pharyngolaryngoesophagectomy.* Surg. Gynecol. Obstet. 1979; 149:858.
9. Olivari, N.: *Use of thirty latissimus dorsi flaps.* Plast. Reconstr. Surg. 1979; 64:654.

III. RADIOTERAPIA, PRESENTE Y FUTURO

Lo que ha pasado pasará de nuevo y lo que ha sucedido, sucederá de nuevo y no hay nada nuevo bajo el sol.

Rey Salomón

RODOLFO DIAZ-PERCHES*

Esta idea expresada por el rey Salomón hace más de 3000 años, puede aplicarse a la radioterapia, ya que, con el avance de la técnica, vuelven a explorarse viejas ideas, en un intento por mejorar los resultados.

Desde que en 1898 se produjo la primera cura de un cáncer por medio de rayos X, el objetivo de la radioterapia ha sido destruir al tejido enfermo protegiendo al sano. Con este ideal se han desarrollado avances tanto en el conocimiento de la física de radiaciones, que permite concentrar la dosis de radiación en el tejido enfermo, disminuyéndolas o evitándolas en el tejido sano; como en el de los factores radiobiológicos que permite un uso más racional de la radiación y combinación con otros procedimientos terapéuticos tales como la cirugía y la quimioterapia para lograr mejores resultados. Por razones que se analizarán más adelante, la mejoría en la precisión de la extensión de la enfermedad, ha resultado de gran utilidad para incrementar los resultados exitosos.

* Académico numerario.

Aspecto físico

Los primeros equipos de radioterapia externa, empleaban energías de bajo o mediano voltaje, obteniendo su absorción máxima al nivel de la superficie y esto constituía el factor limitante para el tratamiento de tumores ubicados en profundidad. Por esta razón nacieron las técnicas de campos múltiples y la terapia de movimiento, obteniendo la concentración de la dosis en profundidad pero irradiando un gran volumen de tejido normal, aumentando la dosis integral al paciente, lo que reduce la tolerancia a la radiación. Con este tipo de radioterapia se obtiene la gran experiencia clínica y no es sino hasta la segunda mitad de este siglo que proliferan los equipos de supervoltaje, primero los equipos de telecurieterapia y posteriormente los aceleradores de partículas tales como el acelerador lineal y el Betatron.

De los equipos de telecurieterapia, la boma de cobalto 60 es la que, por las ventajas que presenta, ha sido la de mayor aceptación, siendo el equipo más popular, sobre todo en los países subdesarrollados pues, por su costo relativamente bajo y por su mantenimiento relativamente sencillo, garantizan su operación casi continua en cualquier parte del mundo. En relación con los equipos de ortovoltaje, los de supervoltaje tienen las siguientes ventajas (cuadro 1):

común la mayor densidad iónica lineal, liberan mayor energía por unidad lineal, obteniendo un mayor efecto biológico, y son menos dependientes de la concentración de oxígeno. Con estas partículas es también factible ajustar, en tercera dimensión, la concentración de la dosis, evitando la irradiación del tejido sano vecino. Es importante verificar que dentro del haz de radiación, quede incluido el volumen de tejido que se desea irradiar. Para esos fines han surgido los aparatos llamados simuladores, en donde se pueden reproducir los factores físicos a emplear y tomar una radiografía que verifique el paso del haz de radiaciones. Una vez hecho esto, se debe cuidar de que no haya desplazamiento del haz de radiación en relación al paciente, para lo cual han surgido los dispositivos de dirección de haces y diversos mecanismos de fijación del paciente.

Dentro del aspecto de la física de radiaciones, también hay que mencionar a la braquiterapia y, aquí, la gran experiencia se obtuvo con el ^{226}Ra el cual, por los peligros que implica su uso, se ha venido cambiando por elementos radiactivos menos arriesgados tales como ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{182}Ta , ^{198}Au , ^{192}Ir y ^{90}Sr lo que ha permitido desarrollar técnicas con carga diferida y la inserción del material radiactivo en tubos muy delgados que pueden ser usados como material de sutura, implantándolos en superficies irregulares, que con otras técnicas era materialmente

Cuadro 1. Ventajas de los equipos de supervoltaje.

Físicos:	Biológicos:
Dosis máxima por debajo de la piel.	Disminuye o se elimina la reacción en la piel.
Mayor porcentaje de dosis en profundidad.	Mayor simplicidad para alcanzar una dosis alta en profundidad.
Menor absorción diferencial entre hueso y tejido blando.	Disminución de riesgo de necrosis ósea.
Menor dosis integral.	Mayor tolerancia.

Los equipos generadores de radiaciones ionizantes, presentan además la ventaja de poder utilizar un haz de electrones, lo que permite graduar con gran precisión el espesor del volumen de tejido por irradiar, evitando los tejidos que se encuentran por detrás de ese espesor.

En plan de investigación, desde hace varias décadas, se han empleado haces de neutrones, partículas pesadas cargadas, y π mesones. Todos ellos tienen en

imposible. Debido a que algunos de los elementos mencionados tienen una vida media muy corta, estos implantes pueden ser permanentes, disminuyendo molestias a los pacientes.

En el aspecto físico, hay que mencionar el empleo de las computadoras, lo que ha aumentado la precisión y optimización de los cálculos de dosis, realizándolos rápidamente.

Cuadro 2. Efectos de la radioterapia a nivel nuclear.

Reparación
Repoblación
Reorganización
Reoxigenación

Cuadro 3. Dosis necesaria para el control local de 90% de carcinomas epidermoides o adenocarcinomas.

Tumor a nivel microscópico.	4000 rads en 4 semanas.
Tumor hasta de 2 cm	5000 rads en 5 semanas.
Tumor entre 2 y 5 cm	7000 rads en 7 semanas.

Radiobiología

Desde el principio de la radioterapia se señaló, según la ley de Bergonié y Triboudean, que la radiosensibilidad está en razón inversa al grado de diferenciación de los tejidos. Posteriormente, se clasificó a los tumores de acuerdo con su radiosensibilidad y esto detuvo el empleo de la radioterapia en algunos tumores, tales como el adenocarcinoma de próstata, aunque posteriormente se precisó que existen algunos tumores en donde, para valorar mejor la respuesta, es necesario esperar hasta varios meses.

En estudios realizados para conocer los efectos letales de la radiación se ha llegado a la conclusión de que éstos se deben principalmente a las alteraciones producidas en el núcleo celular durante la mitosis y que, el efecto final de la radiación está regulado por la ley de las cuatro erres (cuadro 2).

Desde el punto de vista práctico, la reorganización celular es quizá la más importante, pues se ha precisado que una dosis inicial ocasiona que un mayor número de células entren simultáneamente en mitosis, mejorando la respuesta a las dosis subsecuentes.

Se han estudiado las curvas de supervivencia celular, los efectos de distintas dosis de radiación a los diferentes tejidos, sanos y tumorales, los distintos factores que pueden modificar la respuesta, etc. y como consecuencia, cada vez se obtienen mejores resultados.

Combinación de procedimientos terapéuticos

En las etapas tempranas de la enfermedad, habitualmente un solo procedimiento terapéutico, cirugía o radioterapia, produce un alto porcentaje de curabilidad. Es en los casos avanzados, cuando se requiere de la combinación de procedimientos para mejorar las posibilidades de curación. Cuando se emplea la cirugía como primer procedimiento, la finalidad de esta es reducir volumen tumoral, dejando que la radioterapia complete el efecto antitumoral. Se sabe que, la dosis necesaria para obtener el 90 por ciento de control local de la enfermedad estará de acuerdo con el volumen tumoral (cuadro 3).

Para tumores mayores, el porcentaje de buena respuesta disminuye no pudiendo aumentar la dosis porque 7000 rads en 7 semanas es el límite de tolerancia para la mayor parte de los tejidos. Cuando se usa la radioterapia combinada con quimioterapia, el efecto antitumoral puede ser potenciado, quedando como factores limitantes la potenciación sobre el tejido sano, destacándose la respuesta del tejido hematopoyético como factor limitante. En cualquier caso, es importante hacer énfasis que cuando se utiliza la combinación de 2 ó más procedimientos, estos deben planearse desde el principio.

Hay que señalar, por último, la importancia de un diagnóstico más preciso en cuanto a la extensión de la enfermedad, destacándose el empleo de la tomografía computarizada y de la cirugía. La precisión lograda con la tomografía computarizada permite ajustar con mayor precisión la distribución isodósica al tumor, seleccionando las puertas de entrada y los distintos factores que permitan concentrar la dosis en el volumen de tejido que se desea irradiar, incluyendo el margen de seguridad adecuado, protegiendo las estructuras cuya menor tolerancia hacen que la dosis de radiación deba ser también menor.

La cirugía ha ayudado a conocer la extensión de la enfermedad, practicando no sólo el examen de órganos y tejidos probablemente invadidos sino tomando biopsias de estructuras aparentemente sanas. Esto, en casos como el cáncer de ovario, permiten hacer una más correcta clasificación de la enfermedad y, con ello incluir todo el volumen de tejido enfermo. Así por otra parte, cuando el cirujano ha señalado todo el volumen de tejido enfermo, es factible reducir el volumen de tejido por irradiar, asegurarse de que éste quede comprendido en el haz de radiación y con ello mejorar los resultados. Todos estos conocimientos hacen que la radioterapia actual sea menos empírica y con las investigaciones que se están realizando, se espera que llegue a ser mucho más científica y con ello, más efectiva.

IV. POSIBILIDADES Y LIMITACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA MODERNA

JAIME G. DE LA GARZA-SALAZAR*

Posibilidades

El potencial curativo de las enfermedades neoplásicas avanzadas por medio de la quimioterapia moderna es una realidad. Este hecho se corrobora con las diferentes aportaciones publicadas en la literatura mundial, en las que de acuerdo a ciertas características clínicas y diferentes esquemas terapéuticos, tumores como el coriocarcinoma uterino, linfoma de Burkitt, leucemia aguda linfoblástica, enfermedad de Hodgkin, linfoma histiocítico difuso, carcinoma de testículo, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing y, el sarcoma osteogénico, muestran tasas de supervivencia de 20 a 80 por ciento a más de 5 años en pacientes libres de enfermedad; es además conocido que de acuerdo con la historia natural de cada neoplasia, después de un determinado tiempo de desaparición de la enfermedad al paciente se le puede considerar curado.

Existe otro grupo de neoplasias: carcinoma de

mama, otros linfomas, mieloma múltiple, retinoblastoma, sarcomas, carcinoma de ovario, carcinoma de próstata y de vejiga, en las que sólo existe prolongación de la sobrevida con una "buena" a "excelente" calidad de vida y, en las cuales de acuerdo al esquema terapéutico utilizado, la paliación varía de un 40 a 90 por ciento con sólo unos cuantos sobrevivientes a más de 5 años.

El desarrollo de nuevas drogas menos tóxicas para el paciente y con mayor especificidad antitumoral fundamentadas en el conocimiento del dogma de la biología molecular, del mecanismo de acción de las drogas antineoplásicas y la comprensión de la biología e historia natural de las neoplasias, así como las relacionadas con el huésped han sido factores básicos para el mejor entendimiento en el manejo de las neoplasias con la quimioterapia moderna.

Limitaciones

Las limitaciones de la quimioterapia están directamente relacionadas a la toxicidad la cual puede ser: 1) de aparición temprana o, 2) tardía, además puede ser específica a un órgano o aparato, (cuadro 1) y así tenemos toxicidad gastrointestinal, hematológica, renal, pulmonar, cardíaca, dermatológica, etc. como sucede con algunas drogas de uso común entre los oncólogos, por ejemplo el 5-fluorouracilo, que es utilizado en un gran número de neoplasias malignas, y

Cuadro 1. Limitaciones de la quimioterapia. Toxicidad.

1. Hematológica	Varios
2. Gastrointestinal	Varios
3. Renal	Cis-Diamino-Dicloroplatino
4. Cardíaca	Adriamicina
5. Pulmonar	Bleomicina
6. Hepática	Methotrexate
7. Dermatológica	Bleomicina, alquilantes
8. Vascular	Vinblastina, Vincristina, Adriamicina
9. Auditiva	Cis-Diamino-Dicloroplatino
10. Gonadal	Varios.

que se considera como de las menos tóxicas, es capaz de producir síntomas y signos adversos derivados de su toxicidad (cuadro 2) lo que hace que: a) se utilice

* Académico numerario. Instituto Nacional de Cancerología.

Cuadro 2. Limitaciones de la quimioterapia.

5 FU	Menos
Leucopenia	Trombocitopenia
Estomatitis	Hemorragia
Esofago-faringitis	Úlceras gastro-intestinales
Diarrea	Alopecia
Anorexia	Dermatitis
Náusea	Cambios en las uñas
Vómito	Síndrome cerebeloso

en forma inadecuada, con dosis muy altas, provocando toxicidad fatal para el paciente, o b) en dosis insuficientes, que no producen toxicidad, pero que a la vez no producen algún efecto positivo; entonces se dice que esta droga es peligrosa o inefectiva, por lo que las limitaciones de la quimioterapia dependen directamente de quien la administre.

Otro tipo de limitaciones (cuadro 3) son las que existen en la mujer embarazada, con un proceso neoplásico potencialmente curable y que requiere quimioterapia. También existen factores indirectos como es la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales distales en enfermos con leucemia aguda tratada con quimioterapia, produciendo así nefropatías severas. En éstos casos una diuresis inapropiada no valorada puede ser de consecuencias adversas y una buena hidratación con administración de alopurinol puede disminuir o evitar esta complicación.

Cuadro 3. Limitaciones de la quimioterapia.

Problema especial de toxicidad:

	Paciente embarazada
1. Daño al feto	Muerte Defectos varios del desarrollo.
2. ¿Producir cambios genéticos para futuras generaciones?	
Methotrexate Ciclofosfamida Vincalécoblastina	Primer trimestre

Futuro

El futuro de la quimioterapia antineoplásica moderna (cuadro 4) es: 1) Utilizarla en etapas más tempranas y por consiguiente con menor volumen tumoral. 2) La combinación de modalidades terapéuticas en cada caso particular. 3) Que las personas que administren éstos tratamientos sean expertos especialistas en el manejo de todas las complicaciones. 4) La esperanza de contar con fármacos nuevos.

Cuadro 4. Futuro.

1. Utilizar quimioterapia en etapas tempranas del cáncer.
2. Combinar modalidades.
 - Cir + Rt + Qt
 - Rt + Cir + Qt
 - Cir + Qt + Rt
 - Qt + Cir + Rt
 - Qt + Rt + Cir
3. Conocer muy bien el manejo de las complicaciones post-quimioterapia.
4. Drogas nuevas.

REFERENCIAS

1. Zubrod, C.G.: *Historical perspective of curative chemotherapy in Oncology*. Clark, R.L.; Cumpley, R.W.; Mc Coy, J.E., y Copeland, M.: *Proceedings of the Int. Ca. Congress*. Chicago. Year Book Medical Publishers, Inc. 1971; p. 337.
2. Fisher, R.I. y col.: *Prognostic factors for advanced diffuse histiocytic lymphoma following treatment with combination chemotherapy*. Am. J. Med. 1977; 63:177.
3. Cadman, E., y col.: *Combination therapy for diffuse histiocytic lymphoma that includes antimetabolites*. Cancer Treat. Rep. 1977; 61:1109.
4. Elias, L., y col.: *Combination Chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP)*. Cancer. 1978; 42:1705.

V. JUSTIFICACION DE LA TERAPEUTICA MULTIDISCIPLINARIA DEL CANCER

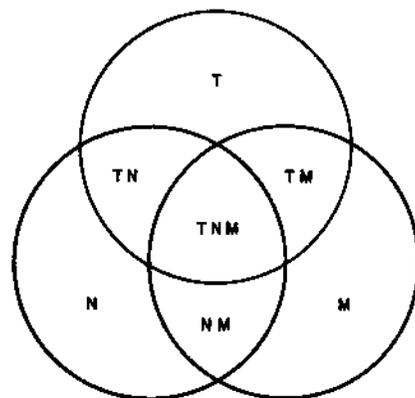
JOSE NORIEGA-LIMON*

Durante las últimas décadas se ha tendido, cada vez más, a un enfoque multidisciplinario en la terapéutica oncológica. Entendiendo por ello el uso combinado, ya sea simultáneo, sucesivo o secuencial, de la cirugía, la radioterapia, la quimio y hormonoterapia y más recientemente la inmunoterapia. Lo básico de este enfoque, hecho frecuentemente en equipo, está en que la planeación y decisión del tipo de tratamiento, su ejecución y control de resultados, sean multidisciplinarios. Más que nuevas terapéuticas, se trata de nuevas asociaciones, nuevas estrategias multidisciplinarias. El auge actual de esta terapéutica multimodal puede atribuirse a varias causas:

1. A pesar de los indudables avances técnicos de los últimos veinte años, la cirugía y la radioterapia solas o asociadas, no han incrementado substancial o dramáticamente las tasas de supervivencia que ya se obtenían en los años sesenta. Los cuadros 1 y 2 muestran el muy modesto incremento de sobrevida porcentual a 5 años en casos diagnosticados entre 1960-1963 y 1970-1973, especialmente en las neoplasias epiteliales que forman el mayor número de

cánceres. Son excepción, la enfermedad de Hodgkin y el carcinoma de próstata debido a mejorías en la radioterapia y, las leucemias, los linfomas malignos, los tumores testiculares y las neoplasias trofoblásticas a causa de una mejor quimioterapia.

La tasa de supervivencia a cinco años en carcinoma cervicouterino que obteníamos en 1957 continúa esencialmente la misma (cuadro 3). En algunos cánceres, como el de la mama, la tasa de mortalidad no ha cambiado desde 1930, en el pulmonar el



T.- Tumor primario
N.- Ganglios
M.- Metástasis lejanas

Fig. 1. Localización de fracasos terapéuticos.

Cuadro 1. Tasa de supervivencia a 5 años para diversas neoplasias. Casos diagnosticados 1960-1963 y 1970-1973.

Sitio	1960-63	1970-73	Aumento
Próstata	50 %	60 %	0 %
Riñón	37	46	9
Cuerpo uterino	73	81	8
Vejiga	53	61	8
Colon/recto	41	48	7
Cuello uterino	58	64	6
Mama	32	36	4
Ovario	18	20	2
S.N.C.	8	10	2
Pulmón	11	13	2
Estómago	4	4	0

* Académico titular. Director emérito. Instituto Nacional de Cancerología.

incremento de incidencia es alarmante. Las tendencias para 1990, como lo muestra el cuadro 4 señalan un incremento para casi todas las neoplasias. A pesar

Cuadro 2. Tasas de supervivencia a 5 años para neoplasias diversas. Casos diagnosticados 1960-63 y 1970-73.

Sitio	1960-63	1970-73	Aumento
Hodgkin	40 %	67 %	27 %
Leucemia L.A.	4	28	24
Leucemia L. crónica	35	51	16
Linfomas no Hodgkin	31	41	10
Laringe	53	62	9
Lengua	28	37	9
Melanomas	60	68	8
Faringe	24	28	4
Tiroides	83	86	3
Boca	44	44	0

Fuente: Biometry Branch National Cancer Institute.
Cancer Facts and Figures 1982. American Cancer Society.

Cuadro 3. Resultados de radioterapia. Cáncer cervicouterino.*

Estadio	No. casos	Vivas S/A	Sobrevida a 5 años
I	83	60	88 %
II	164	116	71 %
III	141	60	42.05 %
IV	38	4	10.52 %

* Perdidas 23. Sin clasificación excluidas 63.

de todos los avances técnicos, hoy nuestra mejor arma continúa siendo el diagnóstico temprano (cuadro 5).

2. El análisis estadístico de los fracasos ha obligado a intentar nuevas estrategias terapéuticas. Las fallas de control tumoral, locales o regionales y la muerte por enfermedad diseminada caen dentro de "patrones de fracaso". El "patrón de fracaso" predominante en cada tipo de cáncer puede ser en el tumor primario, compartimiento T, o regional-ganglionar círculo N, por metástasis a distancia compartimiento M ó por algunas de las combinaciones (fig. 1). En los tumores malignos del sistema nervioso central, el "patrón de fracaso" es 100 por ciento local.

La estrategia terapéutica multidisciplinaria deberá estar orientada a un mejor o más constante control del tumor primario y no a una terapéutica sistémica. En el cáncer mamario la muerte es producida en el 91 por ciento de los casos por fracaso en el control de las metástasis lejanas, compartimiento M. A pesar de ésto, llevamos treinta años discutiendo todavía cuál es la mejor terapéutica loco-regional de una neoplasia potencialmente diseminada en etapas clínicas tempranas. La estrategia terapéutica en este caso deberá enfocarse a reforzar los métodos ya existentes de control loco-regional con terapéuticas sistémicas, quimio, hormono o eventualmente inmunoterápicas, para controlar la enfermedad subclínica potencialmente diseminada.

3. Los avances de la quimioterapia con la producción de nuevas drogas antineoplásicas de más amplio espectro de acción, algunas de ellas quizás más específicas, y el uso simultáneo o secuencial de múltiples drogas, así como un mejor conocimiento de su mecanismo de acción y de las áreas y tiempo de aparición de toxicidad, han sido trascendentes en el tratamiento multimodal.

4. Un mejor conocimiento de los mecanismos básicos de desarrollo y progresión neoplásica, así como de la cinética de los ciclos celulares y tisulares y de la manera como los diversos agentes terapéuticos los modifican, empiezan a dar un carácter más racional y científico a la terapéutica de combinación.

Los estudios del tiempo de duplicación celular muestran que en el carcinoma mamario, con un tiempo promedio de duplicación de 100 días (fig. 2), hay un largo periodo de crecimiento preclínico durante el cual la enfermedad puede ser potencialmen-

Cuadro 4. Tendencia estimada para la incidencia de diversos cánceres. Tasa X 100 000.
1975—1990.

		1975	1990	Porcentaje
Estómago	M	12.7	9	- 29
	F	3.4	3.1	- 43
Pulmón	M	76.4	94.1	+ 23
	F	21.8	75.1	+ 244
Mama	F	86.2	112.6	+ 31
Próstata	M	64.8	91.1	+ 41
Colon/recto	M	53.8	66.3	+ 23
	F	42.6	48	+ 13
Todos sitios	M	365.8	444	+ 21
	F	301.8	435.3	+ 44
Todos sitios excepto pulmón	M	289.4	349.9	+ 21
	F	280	300.2	+ 29

Ref. Pollack & Horn. J. Nat. Cancer Inst. 64-1091. 1980.

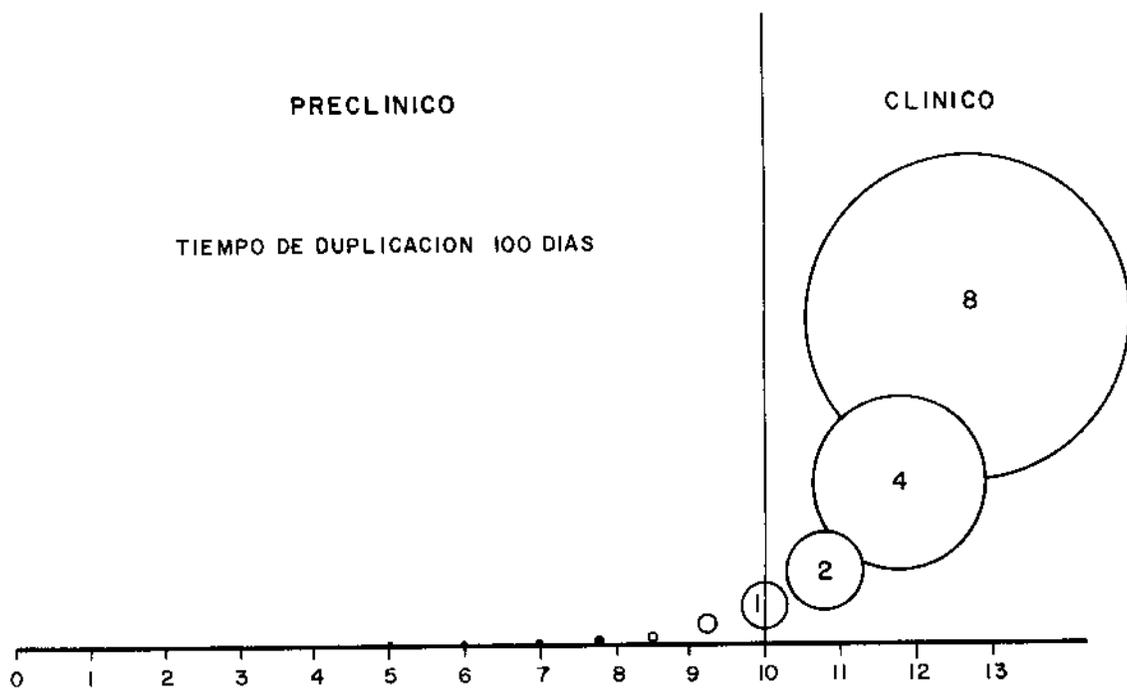


Fig. 2. Modelo de evolución de un tumor con tiempo de duplicación de 100 días. Nótese el largo periodo de evolución subclínica.

Cuadro 5. Sobrevida a 5 años según grado de invasión tumoral.

	Local	Regional
Utero	82-90 %	44 %
Mama	71 %	21 %
Laringe	79 %	38 %
Próstata	68 %	57 %
Vejiga	71 %	21 %
Colon-recto	71 %	43 %
Oral	67 %	30 %
Pulmón	33 %	10 %

te diseminada y que explica como pueden presentarse clínicamente metástasis tardías ya preexistentes, después de la aparente extirpación loco-regional completa por la cirugía y la radioterapia.

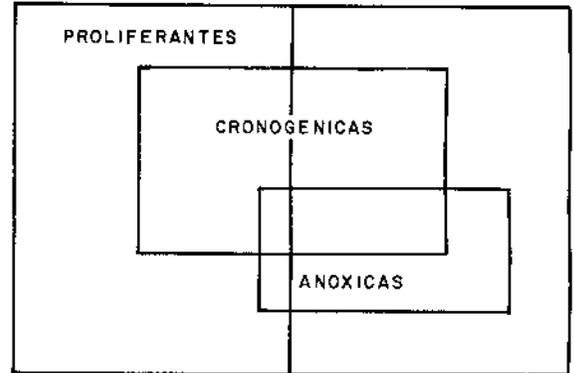
En invasiones pre o subclínicas, el número de células neoplásicas por debajo de 10^6 ó los pequeños clones celulares, hacen más eficaces los ataques químico, hormono o radioterápicos. Es posible así, a dosis más bajas que las necesarias para esterilizar un tumor macroscópico, irradiar y esterilizar grandes áreas después de la cirugía o radioterapia locales en tumores moderadamente avanzados, etapa T2, T3 y aun T4 de cánceres de la cabeza y el cuello, de tumores de partes blandas y de la pelvis. Es posible con quimioterapia tratar la enfermedad subclínica potencialmente diseminada de cánceres mamarios en etapas I, II y III, y de carcinoma pulmonar indiferenciado. La asociación sucesiva de cirugía, radioterapia y quimioterapia puede mejorar los resultados de control local en neoplasias localmente avanzadas, en las que cada uno de estos agentes terapéuticos, usado separadamente, sólo ha dado respuestas parciales o transitorias.

En las etapas clínicas iniciales de la mayoría de los cánceres, la cirugía y la radioterapia solas o asociadas continúan siendo los agentes curativos de elección. En los avanzados localmente o los diseminados potencial o clínicamente, la asociación multidisciplinaria ofrece posibilidades de mejoría de los resultados.

El crecimiento y desarrollo neoplásicos dependen en cada caso particular del tiempo del ciclo celular y de la cinética tisular, según que predominen la fracción celular proliferante, la de células en fase de reposo, del porcentaje de células clonogénicas, anóxicas y de la pérdida celular por necrosis, descama-

ción, migración o muerte celular. Todo modulado por mecanismos sólo parcialmente conocidos, hormonales, inmunológicos, angiogénicos, bioquímicos locales como las chalonas, etc. (fig. 3).

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
1979



Ref. Mendelsohn

Fig. 3. Población celular tumoral.

El conocimiento de que ciertas drogas pueden ser fase o ciclo específicas, así como de las modificaciones que la quimio y la radioterapia ejercen sobre la cinética celular y tisular, alterando los procesos de reparación, redistribución, repoblación y reoxigenación de las células proliferantes, las clonogénicas y las anóxicas; determina ya, la estrategia de las actuales asociaciones multidisciplinarias (figs. 4 y 5).

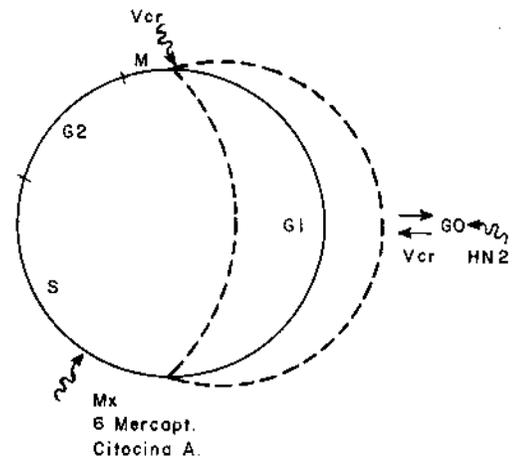


Fig. 4. Fases del ciclo celular en que actúan algunas drogas. Vcr (Vincristina); Mx (Metotrexate); NH2 (Mostaza nitrogenada). Las líneas punteadas muestran el posible alargamiento de periodos G1 y G0 del ciclo celular.

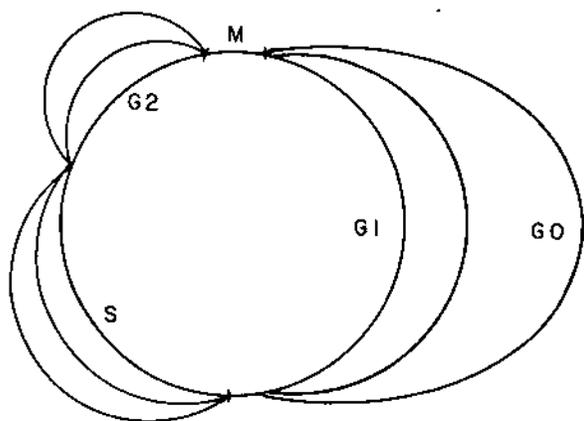


Fig. 5. Posibles alteraciones de las fases del ciclo celular por la acción de medicamentos.

Se empiezan a comprender mejor los efectos de la asociación de radio y quimioterapia (fig. 6), que pueden ser separados o independientes, aditivos o interactivos (sensibilizadores). En los casos en que se utilicen agentes quimioterápicos para control de la enfermedad subclínica diseminada, que tiene acción aditiva a la radioterapia, incrementando la acción tóxica local y sistémica, la asociación deberá ser secuencial y no simultánea. Cuando sea posible la sensibilización, el uso de quimio y radioterapia deberá ser simultáneo o sucesivo. En las leucemias agudas después de la remisión por quimioterapia se aprovecha la acción independientemente de la radiación en el sistema nervioso central, donde no llega la droga.

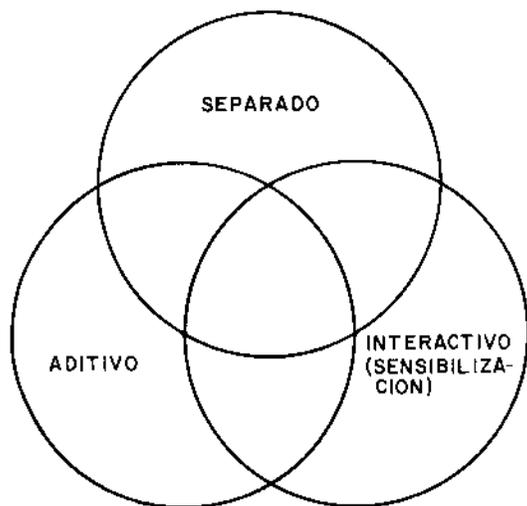


Fig. 6. Efectos de la combinación radioterapia y quimioterapia.

Desconocemos todavía los factores de dosis-efecto para cada combinación terapéutica, que en ocasiones puede llegar a ser de 1 a 3 ó de 1 a 6. No se tiene todavía suficiente experiencia sobre las alteraciones de la relación terapéutica entre tejido sano y neoplásico con estas combinaciones terapéuticas.

5. En la práctica clínica, sin embargo, han sido esencialmente el empirismo clínico y la posibilidad actual de estudios prospectivos clínicos cooperativos analizados con riguroso criterio estadístico, los que han impulsado la terapéutica multidisciplinaria.

Los buenos resultados del empirismo clínico, audaz, de la oncología pediátrica han impulsado a este enfoque multimodal en el adulto.

La gran tolerancia del niño a las agresiones terapéuticas, su gran capacidad de recuperación, la incidencia en la infancia de neoplasias jóvenes muy proliferantes con una fracción de células en reproducción muy susceptibles a la quimio y la radioterapia; así como la posibilidad de detectar a relativo corto plazo efectos iatrogénicos y en periodos de dos a tres años observar cambios en las tasas de supervivencia como indicadores de curación, lo que tomaría en el adulto cinco a diez años, permitieron a la oncología pediátrica ser pionera en la terapéutica antineoplásica multimodal.

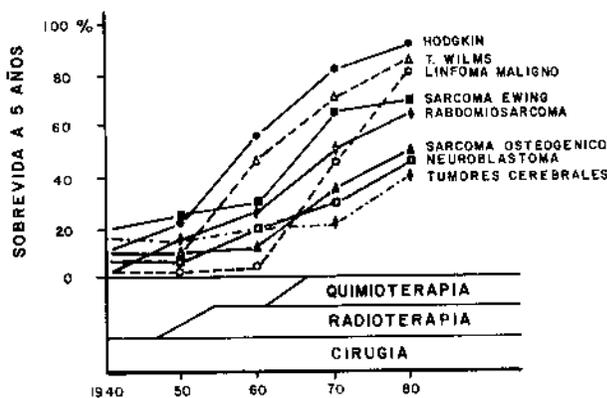


Fig. 7

Fig. 7. Cambios en el tiempo para el pronóstico de diversas enfermedades neoplásicas.

Los resultados de este enfoque terapéutico (fig. 7), muestran el aumento notable del porcentaje de supervivencia a medida que fueron asociándose la cirugía a la quimio y la radioterapia entre 1940 a 1980. Particularmente notorios son los logros en enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, neuroblastoma y más recientemente y en menor grado en rbdomiosarcomas, sarcoma osteogénico y tumores cerebrales.

El cuadro 6 señala las neoplasias en que estas combinaciones se usan ya con fines curativos en un alto porcentaje. La sobrevivida del tumor de Wilms en 1959 era de 10 a 23 por ciento. Faber reportó en los años 60, 80 por ciento, y D'Angio en 1976 casi el 100 por ciento. El sarcoma de Ewing con pura radioterapia hace 20 años tenía tasa de sobrevivida de 10 a 12 por ciento. Rosen en 1974 y Pomeray en 1975 reportan entre 70 y 75 por ciento. Con el uso de cuatro drogas y radioterapia las cifras actuales son del 90 por ciento.

Cuadro 6. Combinaciones terapéuticas con fines curativos.

Tumor de Wilms	C + R + Q
Tumor de Ewing	R + Q
Retinoblastoma	R + Q
Rabdomiosarcoma	C + Q + R
Leucemia linfocelular aguda	Q + R
Cáncer testicular	C + R + Q

C = Cirugía.
R = Radioterapia.
Q = Quimioterapia.

Los cánceres del adulto en donde se esperan mejorías de los resultados con enfoque multimodal se señalan en el cuadro 7.

Cuadro 7. Tumores susceptibles de enfoque multimodal.

Cáncer mamario etapas II a IV	Q+R o C+Q+H+I?
Tumores cerebrales	C + R + Q
Cáncer pulmonar	C + R + Q
Cáncer de ovario	C + Q + R
Sarcoma de partes blandas	C + R + Q
Sarcoma osteogénico	C + Q + I ?

H = Hormonoterapia
I = Inmunoterapia

El enfoque multidisciplinario deberá hacerse extensivo a todos los elementos humanos en contacto con el enfermo durante el curso de su enfermedad. Elementos de apoyo médico, técnico, psíquico, moral, social y económico. Solo así se podrá dar al enfermo un tratamiento multimodal eficaz y humanista (cuadro 8).

Cuadro 8. Grupos involucrados en la realización del tratamiento.

Paciente
Médicos
Familia
Enfermeras y Técnicos
Trabajadoras Sociales
Equipo de rehabilitación
"Tercer socio".- Patrón, Cía. Seguro

Las investigaciones que pueden mejorar los resultados en el inmediato futuro, pueden ser:

a) Desarrollo de pruebas diagnósticas más sensibles. Marcadores tumorales bioquímicos o inmunológicos que demuestren, más temprana y específicamente, la presencia de enfermedad subclínica y la sensibilidad a la terapéutica hormonal, químico o inmunológica. La obtención de anticuerpos monoclonales humanos específicos por medio de hibridomas, es en la actualidad uno de los campos más prometedores en inmunodiagnóstico. Abre la posibilidad de inmunoterapia específica activa y aún de inmunorradio y quimioinmunoterapia, al añadirse a estos anticuerpos sustancias radiactivas o agentes quimioterápicos que podrían actuar específicamente en las células neoplásicas. Este campo está en fase experimental en animales.

b) Mejor combinación de drogas antineoplásicas.

c) Producción de drogas más específicas y menos tóxicas.

d) Un más específico y rápido diagnóstico inmunológico y una más efectiva reparación del estado inmunológico del huésped.

c) Mejores radiosensibilizadores químicos y físicos. (Hipertermia).

f) Nuevas formas de radiación, Pimesones y neutrones.

g) Más efectivas combinaciones terapéuticas multidisciplinarias.

Comentario

Hay evidencia estadística de que el enfoque multidisciplinario en terapéutica oncológica ha mejorado los resultados tanto de tasas de sobrevivencia como en los simplemente paliativos en varias neoplasias.

Existen múltiples ensayos clínicos para hacer extensiva esta mejoría en cáncer mamario, cáncer pulmonar, tumores cerebrales, diversos sarcomas, melanomas, cáncer ovárico y tumores testiculares. En las etapas tempranas de estas neoplasias se esperan mejorías moderadas. En fases más avanzadas los resultados de control local y sistémico serán superiores a los actualmente obtenidos.

Estos ensayos multidisciplinarios deberán ser hechos en equipo, en centros que puedan analizar los resultados, la toxicidad y los efectos colaterales. No se conocen todavía muchas de las consecuencias de estas asociaciones terapéuticas tanto en su acción inmediata como tardía.

No debe olvidarse por otra parte que en las etapas iniciales de muchas neoplasias malignas, siguen siendo la cirugía y la radioterapia, solas o asociadas, los agentes de elección. Existen en la actualidad tantos ensayos clínicos experimentales, que dan la impresión de una anarquía en los métodos terapéuticos antineoplásicos en uso. Por seguir indiscriminadamente alguno, se puede caer no ya en un enfoque multidisciplinario, sino en una terapéutica "multiindisciplinaria" que olvida principios básicos de terapéutica oncológica, con consecuencias desastrosas para el paciente.

VI. PRESENTE Y FUTURO DE LA INMUNOTERAPIA

LUIS JIMENEZ-ZAMUDIO*

La inmunoterapia se inició, y demostró su utilidad, en el siglo pasado. En su forma activa mediante la

estimulación específica de la capacidad inmunológica del individuo, fue aplicada por Pasteur para evitar la progresión de la rabia en sujetos que habían sido infectados por animales enfermos. En su forma pasiva mediante la transferencia de la capacidad desarrollada por otro individuo, fue aplicada en Francia por Roux y en Alemania por Behring y Ehrlich para el tratamiento de la difteria y posteriormente del tétanos.¹ La seroterapia y algunas formas de inmunización activa son usadas actualmente con éxito en un buen número de infecciones. Sin embargo, la inmunoterapia no logró el mismo éxito en el cáncer. Los primeros intentos realizados a principios de siglo siguiendo los modelos eficaces en infecciones, llevaron a resultados inesperados y absolutamente indeseables. La administración a enfermos de cáncer, de sueros con especificidad antitumoral, obtenidos de animales, resultó consistentemente en el desarrollo más rápido del tumor, fenómeno que actualmente llamaríamos "facilitación".²

Estos fracasos tempranos suspendieron casi por completo la experimentación en la inmunoterapia de tumores hasta los años cincuenta, en que se inició un cambio conceptual profundo en la inmunología: se empezó a considerar la importancia de aquella rama de la respuesta inmunitaria que hasta entonces había sido ignorada y relegada: la llamada "hipersensibilidad tardía". A esta forma de respuesta, de la cual sólo se sabía que no dependía de anticuerpos para su manifestación, se la consideraba únicamente como un fenómeno nocivo, de gran importancia en la patogenia de algunas enfermedades infecciosas crónicas, pero sin ningún valor en la protección, la cual se atribuía exclusivamente a los anticuerpos. Como resultado de los experimentos de Medawar en los terrenos del trasplante y de la inmunosupresión, se encontró que los animales inmunodeprimidos desarrollaban tumores con mayor frecuencia que los animales inmunocompetentes. De estas observaciones surgió el concepto de la "vigilancia inmunológica", hipótesis de que el sistema inmunológico tiene como función fundamental el reconocimiento y la eliminación de células propias que, por cualquier motivo, se apartan del patrón de identidad y normalidad al que todas las células del organismo deben ajustarse. Y como principal mecanismo efector de esta vigilancia inmunológica se fue revelando la hipersensibilidad tardía, que al ir cobrando mayor importancia y despertando mayor interés, llegó a cambiar su nombre por el que actualmente ostenta de inmunidad celular.³

Durante la década de los sesentas, se investigó mucho acerca de los mecanismos de la inmunidad celular⁴ y el conocimiento adquirido reforzó considerablemente el concepto de la vigilancia inmunológica. El efecto de la inmunidad celular parece realmente actuar con gran eficacia contra células anormales y preferentemente, contra células tumorales.

* Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional.

Se estableció que la respuesta celular depende de la activación de linfocitos T, y que esta activación lleva a la producción de linfocinas y a la adquisición de capacidad citotóxica por esta subpoblación de linfocitos educados en el timo. La citotoxicidad actúa específicamente sobre células tumorales, cuyos antígenos anormales inician la respuesta y son reconocidos por los linfocitos que los destruyen. Las linfocinas, por otra parte, son moléculas producidas por estos mismos linfocitos T, con múltiples efectos: a) algunas atraen y activan fagocitos, confiriéndoles capacidad antitumoral. b) Otras, las linfoxinas, matan directamente células tumorales. c) El interferón, actúa directamente sobre la célula tumoral, alterando su metabolismo e impidiendo su crecimiento y su reproducción.

A principios de los años setentas, parecía indudable que la utilización adecuada de estos mecanismos inmunológicos antitumorales llevaría al control de la enfermedad, y se reinició la inmunoterapia, tanto en modelos animales, como en la clínica.⁵ La inmunoterapia del cáncer se ajustó, con modificaciones, a las formas indicadas anteriormente: activa y pasiva.⁶ La inmunoterapia activa se desarrolló en dos variedades: específica e inespecífica. La inmunoterapia activa específica consiste en el estímulo del sistema inmunológico del paciente con los antígenos de su propio tumor. Este procedimiento lleva el riesgo de inducir la formación de anticuerpos que interfieran con la actividad antitumoral de la respuesta celular. El fenómeno de facilitación por anticuerpo, que frustra los intentos de principios del siglo, sigue siendo un peligro de la inmunoterapia activa específica. La inmunoterapia activa inespecífica se basa en la inespecificidad de las linfocinas, que se producen y actúan en la misma forma sin importar qué antígeno inicie la respuesta. La inducción de una respuesta celular intensa con BCG, *Corynebacterium*, etc., genera linfocinas con efecto antitumoral.

La inmunoterapia pasiva requiere la transferencia de respuesta celular específica contra el tumor del paciente. Esta transferencia presenta problemas muy serios. A diferencia de los anticuerpos, los efectos moleculares de la respuesta celular no alcanzan concentraciones efectivas en los fluidos biológicos, por lo que no se pueden transferir con suero ni otros materiales. La transferencia de las células efectoras, que en modelos animales funciona con éxito, en humanos tiene las limitaciones de cualquier otro trasplante, requiere la identidad entre el donador y el receptor. De hecho, la identidad en este caso debe ser absoluta, puesto que si en el caso de un trasplante de riñón, el riñón no puede rechazar al receptor, en el trasplante de linfocitos, estos pueden reconocer como extraño, y destruir, al receptor incompatible.

El problema de la histocompatibilidad se ha tratado de resolver mediante la transferencia de inmunidad celular con moléculas obtenidas de los linfocitos específicos, que contengan la actividad deseada. Entre las moléculas más empleadas se cuen-

tan el ácido ribonucleico inmune (ARNi)⁷ y el factor de transferencia (FT).⁸ El ARNi, de alto peso molecular (2 000 000) se extrae del tejido linfoide de animales que han sido inmunizados con el tumor específico, y el receptor adquiere la respuesta celular antitumoral correspondiente.

El FT es una molécula de muy bajo peso molecular (1600 daltones) que se extrae del tejido linfoide de un humano con la respuesta antitumoral deseada, la cual es transferida al receptor del FT.

El ARNi funciona entre diferentes especies; permite inmunizar un animal (generalmente una oveja) con el tumor deseado, con lo cual se obtiene ARNi suficiente para el tratamiento. Sin embargo, por este método se teme la transferencia de material genético no deseado del animal donador, virus, oncogenes, etc. Por su parte, el FT, hasta muy recientemente, solo funcionaba entre humanos, lo cual dificulta considerablemente no sólo su obtención, sino la obtención con la especificidad antitumoral deseada, lo cual exige pruebas laboriosas y no siempre disponibles.

Los resultados obtenidos hasta ahora en la inmunoterapia del cáncer dejan mucho que desear, hay muchos factores que influyen en el bajo porcentaje de éxito que se logra con estos procedimientos. Entre los principales podemos mencionar:

a) Al no haber demostrado su eficiencia, se utiliza como último recurso en pacientes en fases muy avanzadas de la enfermedad.

b) Los procedimientos que se aplican preferentemente, como la radio y quimioterapia, dañan al sistema inmunitario, que no responde después a los intentos de estimulación.

c) No siempre se aplican en la forma debida. El FT no siempre se obtiene del donador adecuado, por no disponerse de las pruebas de laboratorio necesarias para su selección.

d) Posiblemente la principal. Los conocimientos inmunológicos en que se basan la inmunoterapia han sido incompletos, mientras que los factores a, b y c sólo requieren mejor manejo de los conceptos inmunológicos ya establecidos, es el factor mencionado en d al que mayor importancia debemos asignar en este momento. Al irse conociendo mejor el funcionamiento del sistema inmunitario, las bases de la inmunoterapia serán cada vez más racionales.

Ya actualmente la inmunoterapia se ha modernizado, acorde con los grandes avances ocurridos en la inmunología básica durante la década de los setentas, así gran parte del fracaso del FT se puede deber a que se extrae de una población heterogénea de células en la cual, además de otros leucocitos, hay linfocitos T efectores y linfocitos T supresores, por lo tanto, el FT es en realidad una mezcla de moléculas procedentes de células con actividades opuestas. Se ha trabajado mucho en la obtención de moléculas homogéneas, ya sea purificando los linfocitos T descados antes de la extracción del FT, o haciendo la purificación del FT deseado a partir de la mezcla

obtenida de una población celular heterogénea. Experimentalmente, los resultados que se obtienen con estas moléculas, purificadas en alto grado, son reproducibles y consistentes.⁹

Se puede intentar la transferencia de inmunidad adoptiva. Esta consiste en el trasplante de células sanas, no inmunes pero capaces de desarrollar la respuesta deseada, que el paciente no puede llevar a cabo. Este procedimiento, impracticable hasta hace poco por los problemas de incompatibilidad ya mencionados, es posible ahora gracias a que, mediante tratamiento con anticuerpos monoclonales, se pueden eliminar las células efectoras de la población transferida, permaneciendo en ella las células precursoras multipotenciales, que al madurar, adquieren tolerancia hacia el receptor, restituyéndole la capacidad efectora dañada.

Los adelantos en la obtención de anticuerpos de especificidad cada vez mayor, hasta llegar a la obtención de anticuerpos monoclonales¹⁰ y la mayor precisión con que se pueden manipular químicamente para pegarles otras moléculas o para modificarlos en su estructura básica, hace que los anticuerpos sean nuevamente utilizados, sin el temor de la facilitación, que durante tanto tiempo, los hizo indeseables. Es cada vez mayor el uso de anticuerpos antitumorales acoplados con drogas citotóxicas, que son acarreadas selectivamente al tejido tumoral. Con esto se logra, además, una menor acción de la droga sobre tejidos no tumorales.¹¹

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra una población linfocitaria dada se utilizan para destruir células de linfoma. La mayor precisión se ha logrado al eliminar un linfoma de linfocitos B mediante un anticuerpo monoclonal dirigido contra el idiotipo, también monoclonal, del linfoma.¹²

En muchos casos, el anticuerpo antitumoral se reduce a fragmentos monovalentes,¹³ con lo cual se logra un doble propósito: El anticuerpo monovalente no forma con los antígenos tumorales los agregados que se consideran responsables del bloqueo de la respuesta celular y al combinarse monovalentemente con la célula tumoral, no induce en esta los cambios fisiológicos y antigénicos a que puede dar lugar un anticuerpo bivalente.

El continuo estudio de las células tumorales y de sus alteraciones antigénicas, ha llevado a varios grupos al aislamiento de antígenos tumorales comunes a un gran número de tipos diferentes de tumor.^{14 15} Algunos de estos antígenos tumorales comunes,¹⁶ se encuentran ya en una fase en que se pueden aplicar con diversos fines, pruebas que permiten un diagnóstico temprano, intentos de inmunización profiláctica o terapéutica, y desde luego, la obtención de los anticuerpos específicos, para su utilización según los procedimientos descritos en el párrafo anterior.

En resumen, la inmunoterapia del cáncer, que hasta ahora no ha dado los resultados que alguna vez hizo esperar, no puede menos que beneficiarse de los grandes avances en el conocimiento inmunológico, y adquirir las bases necesarias para que su uso racional la convierta en una más de las herramientas útiles en la larga lucha contra esta terrible enfermedad.

REFERENCIAS

1. Humprey, J.H., y White, R.G.: *Immunology for Students of medicine*. Londres. Blackwell Publishing Co. 1970. p. 1.
2. Baldwin, R.W.; Prince, M.R., y Robbins, R.A. Br. J. Cancer 1973; 28 (Suppl. I): 37.
3. Burnet, F.M. Lancet 1967; 2:1171.
4. Bloom, B.R. Adv. Immunol. 1971; 13:102.
5. Smith, R.T. N. Eng. J. Med. 1972; 287:439-450.
6. Currie, G.A.: *El cáncer y la respuesta inmunológica*. México. El Manual Moderno, 1975; p. 118.
7. Pilch, Y.H., Ramming, K.P., y Deckers, P.J. Ann N.Y. Acad. Sci. 1973; 207:409.
8. Lawrence, H.S. Clin. Immunobiol. 1974; 2:116.
9. Fudenberg, H.H., y Wybran, J. En: Fudenberg, H.H., Sites, D.P., Caldwell, J.L. y Wells, J.V., eds. *Basic and Clinical Immunology*. Los Altos, Cal. Lange Medical Publications, 1980. p. 722.
10. Kohler, G., y Milstein, C. Eur. J. Immunology, 1976; 6:511.
11. Krolick, K.A.; Uhr, J.W.; Slavin, S. y Vitetta, E.S. J. Exp. Med. 1982; 155:1797.
12. Miller, R.A.; Maloney, D.A.; Warnke, R., y Levy, R.N. Eng. J. Med. 1982; 306:517.
13. Glennie, M.J., y Stevenson, G.T. Nature, 1982; 295:712.
14. Arklie, J., Taylor-Papadimitriou, J., Bodmer, W.; Egan, M., y Millis, R., Int. J. Cancer, 1981; 28:23.
15. Nuti, M.; Teramoto, Y.A.; Mariani-Costantini, R.; Horan Hand, P., Colcher, D., y Schlom, J. Int. J. Cancer, 1982; 29:539.
16. Ashall, F.; Bramwell, M.E., y Harris, H. Lancet, 1982; 2:1.

VII. HORIZONTE DE LA PREVENCIÓN

GERMAN GARCIA

La oncología preventiva ofrece, como todo nacimiento, exiguo presente e indefinible porvenir, no obstante se apoya sobre tres postulados:

- a) El cáncer es un fenómeno esencialmente intrínseco, cuyo desencadenamiento es, bien ecológico, bien inherente al individuo mismo.
- b) Los agentes que hasta ahora han sido considerados como cancerígenos no son en realidad más que promotores o precursores, cuya activación se produce en el huésped.

- c) La cancerización marcha con la secuencia:
 inducción;
 promoción;
 progresión.

El postulado c es la expresión de la antigua hipótesis de Berenblum¹ la cual supone que existen las tres fases o momentos que acabamos de mencionar.

El objetivo de nuestra exposición, es definir las rutas por las cuales camina la investigación y cuáles son, en este momento, las posibilidades de bloqueo en cada una de las fases mencionadas.

El fenómeno de iniciación es irreversible y de índole genómica. A menos que pudiéramos diseñar un nuevo genoma, esta ruta no es asequible a la prevención, si bien la ingeniería genética ofrece posibilidades insospechadas. A principios de este siglo: La fisión atómica, el lanzamiento de satélites fabricados por el hombre, parecía, quizás más ilusorio, que el conocimiento actual exacto de la cancerización.

La promoción, que pone en marcha la mutación genética, silenciosa quizás durante largo tiempo, (P.J. Fialkow),² ofrece posibilidades de prevención, ya que agentes exógenos o endógenos pueden sacar de su letargo la célula estigmatizada inicialmente.

Entre los agentes, unas veces conocidos e intuidos otras, están los que actúan sobre los cánceres del cuello uterino, pulmón, estómago y piel. En general, pueden diferenciarse agentes iniciadores y agentes promotores, si bien en algunos casos no puede establecerse esta diferenciación. El tabaco, en carcinoma de colon y el virus II (HSV.2) en el cuello uterino actúan según las circunstancias como iniciadores o como promotores (fig. 1). De todas suertes, el hecho más importante es que los denominados cancerígenos han de ser potencializados en el organismo: así, por ejemplo, el benzo [v] pireno, considerado como cancerígeno, ha de ser metabolizado en el huésped a través de una larga sucesión de pasos, formándose en primer lugar el epóxido 7-8, produciéndose a continuación el 7-8 de hidroxidihidro benzo [a] pireno, seguido en esta secuencia por el epóxido 9-10 benzo [a], pireno cancerígeno definitivo (figs. 2 y 3). Este epóxido, cancerígeno final, origina la unión en posición 10 con un resto de guanina del ADN, conjunto denominado adducto en el que ya está originada la cancerización celular. en la fig. 4 está representado el adducto en posición estereoquímica.

En el conjunto, fásico de iniciación-promoción existe un común denominador, cuyo mecanismo de

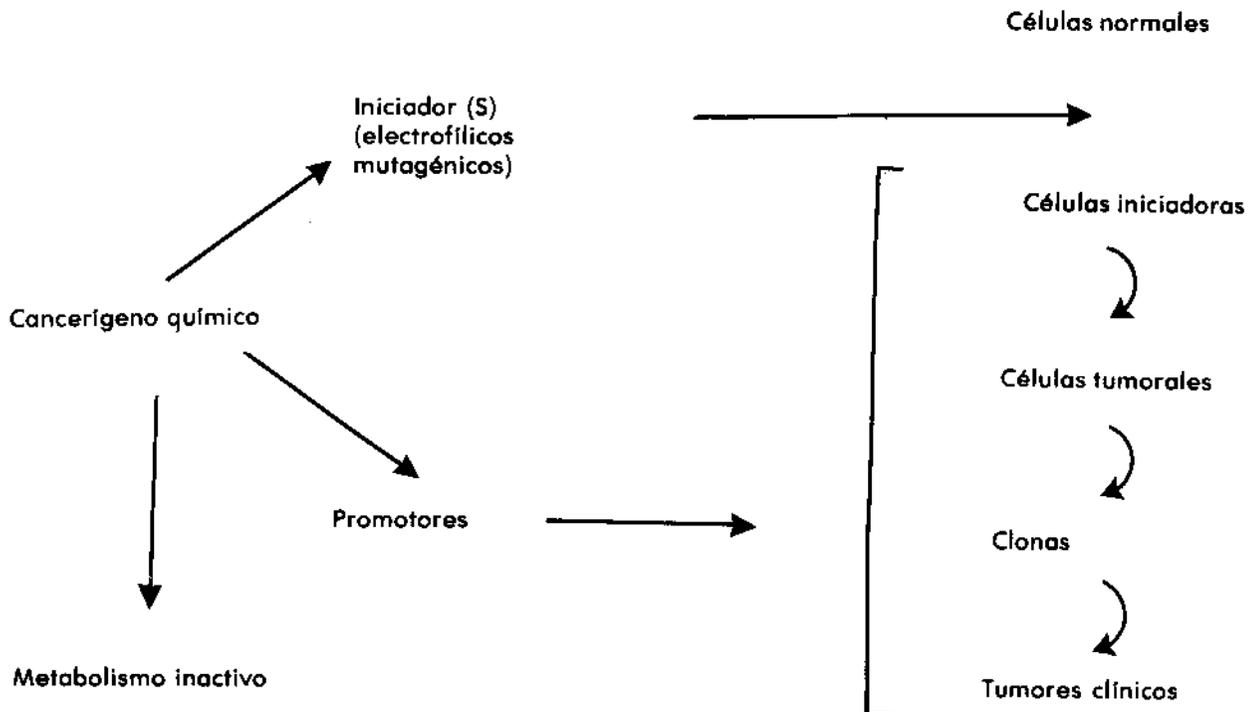


Fig. 1. Factores de iniciación y promoción. Lugares de acción de mecanismos preventivos.

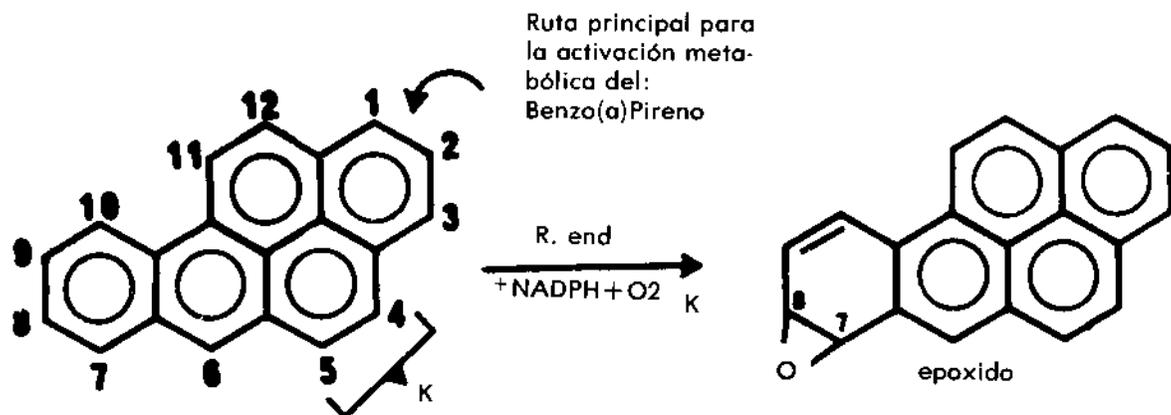


Fig. 2. Producción de un epoxido en posición 7-8, del benzo (a) pireno.

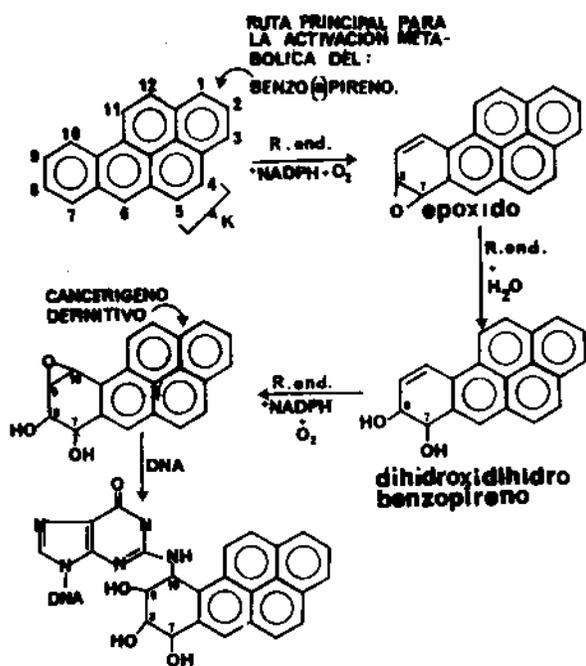


Fig. 3. Ruta metabólica principal que conduce desde el benzo (a) pireno a través del dihidroxido benzopireno, al cancerígeno definitivo que con un resto del ADN forma un conjunto denominado aducto siendo aquí iniciada la verdadera cancerización.

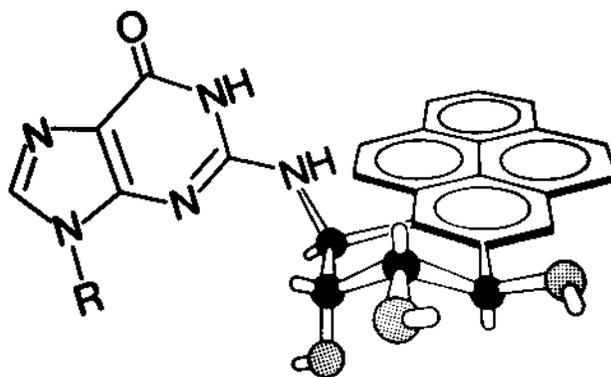


Fig. 4. Representación estereoquímica del aducto.

acción actúa en virtud de los cancerígenos definitivos que contienen un centro electrofílico reactivo-átomo-electrón-deficiente que ataca los ricos centros electrónicos de polinucleótidos y proteínas. Los cancerígenos no electrofílicos, deberán ser metabolizados para originar derivados electrofílicos cancerígenos verdaderos.

Se ha querido establecer una correlación entre cancerigenicidad y mutagenicidad. Esta correlación no siempre existe, debido probablemente a que el sistema estudiado no contiene las enzimas necesarias para la activación del promotor, por esta razón quizás sea permisible el siguiente postulado: Todos

los cancerígenos finales son también mutagénicos. Paradójicamente, las enzimas que activan los cancerígenos son las mismas cuya función primaria es la detoxificación de productos químicos nocivos.

Otro ejemplo de la diversidad molecular de funciones se encuentra en la hidrólisis del benzo[a]pireno, produciéndose un complejo no cancerígeno, por la acción de varias hidroxilasas de los hidrocarburos arílicos (AHH), oxigenasas microsómicas. Se obtiene así una serie de productos inocuos, aunque sin embargo, una de estas hidroxilasas propicia la formación de un epóxido reactivo en la posición 4-5, la cual constituye la llamada Región K, electrofílica y mutagénica.

Los epóxidos electrofílicos son capaces de malignizar células en cultivo mediante unión covalente, (electrones compartidos), con los componentes nucleares del ADN. La cesión electrónica mencionada es un proceso de oxidación. Los antioxidantes y los inhibidores de proteasas constituirían un mecanismo eventual de profilaxis a nivel molecular, experimentalmente por los tres mecanismos siguientes: inhibición de la neoplasia mediante antioxidantes fenólicos, tolueno por ejemplo, administrados antes o simultáneamente con la exposición a cancerígenos químicos (Wattenberg).³ Estos inhibidores son llamados agentes bloqueadores ya que en general evitan que los cancerígenos alcancen o reaccionen en lugares celulares críticos.

Otra modalidad de prevención molecular es la supresión de la respuesta celular a los agentes cancerígenos. Las investigaciones de esta modalidad han sido llevadas a cabo por Sporn y col.¹ utilizando isómeros de la vitamina A, tales como el alfa y el beta acetatos de retinilo (retinoides). Estos compuestos han mostrado ser capaces de inhibir la fase promocional de la neoplasia. Aparece aquí un mecanismo potencial para prevenir algunos cánceres incluso en individuos que han sufrido ya el contacto con los cancerígenos. Finalmente, y en este mismo campo de investigación, Shamberger,² ha podido bloquear la fase de iniciación de la cancerización mediante el selenuro de selenio. Este compuesto puede inhibir el proceso de cancerización en diversas fases.

El mismo autor ha llamado la atención sobre la posibilidad de que determinados niveles de selenio en los alimentos o en el agua potable puedan ser importantes en la respuesta de poblaciones humanas a agentes oncogénicos.

Es obvio que la quimioprevención es un área en que la extrapolación al humano pudiera ser remota.

Todo lo mencionado constituye en la actualidad un archipiélago de conocimientos sin llegar a constituir continente de veracidad.

En resumen: En vista de la incertidumbre que crea actualmente investigación y elucubración, se ha intensificado el camino de la epidemiología, con el fin de llegar a establecer correlación entre la infor-

MUERTES POR CANCER, EVITABLES EN INGLATERRA Y GALES (1967) (HOMBRES).

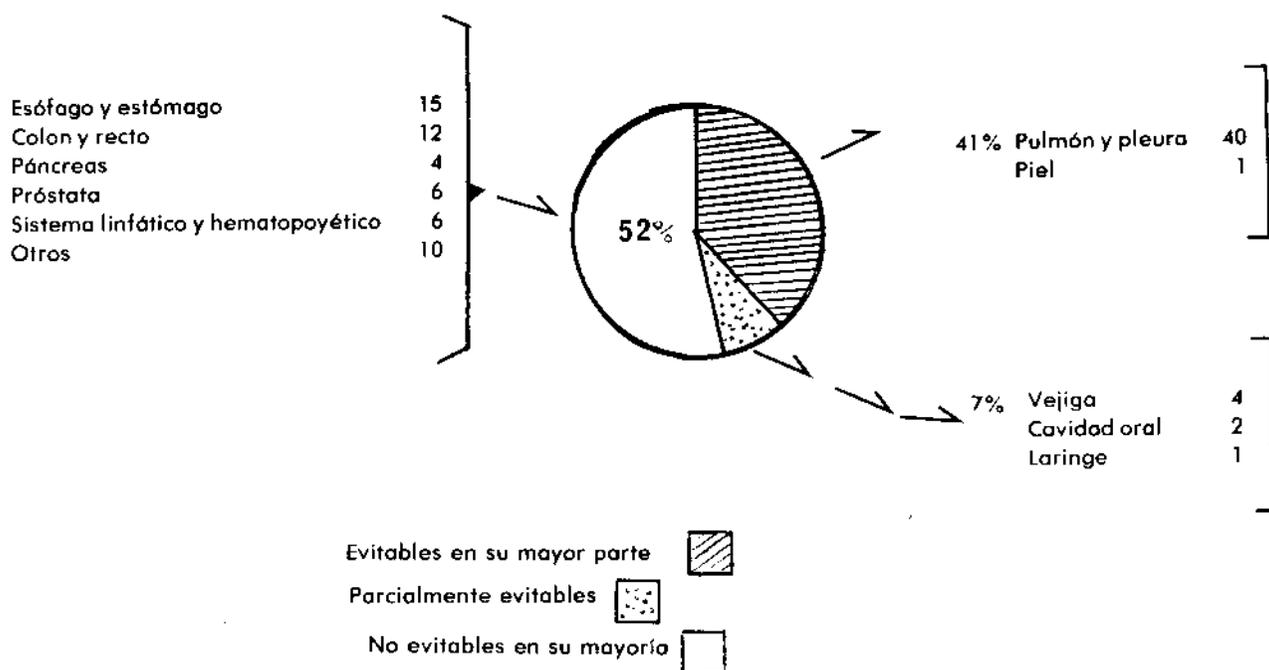


Fig. 5. Distribución de cánceres en varones, de acuerdo a la posibilidad de prevención.

MUERTES POR CANCER, EVITABLES EN INGLATERRA Y GALES (1967) (MUJERES).

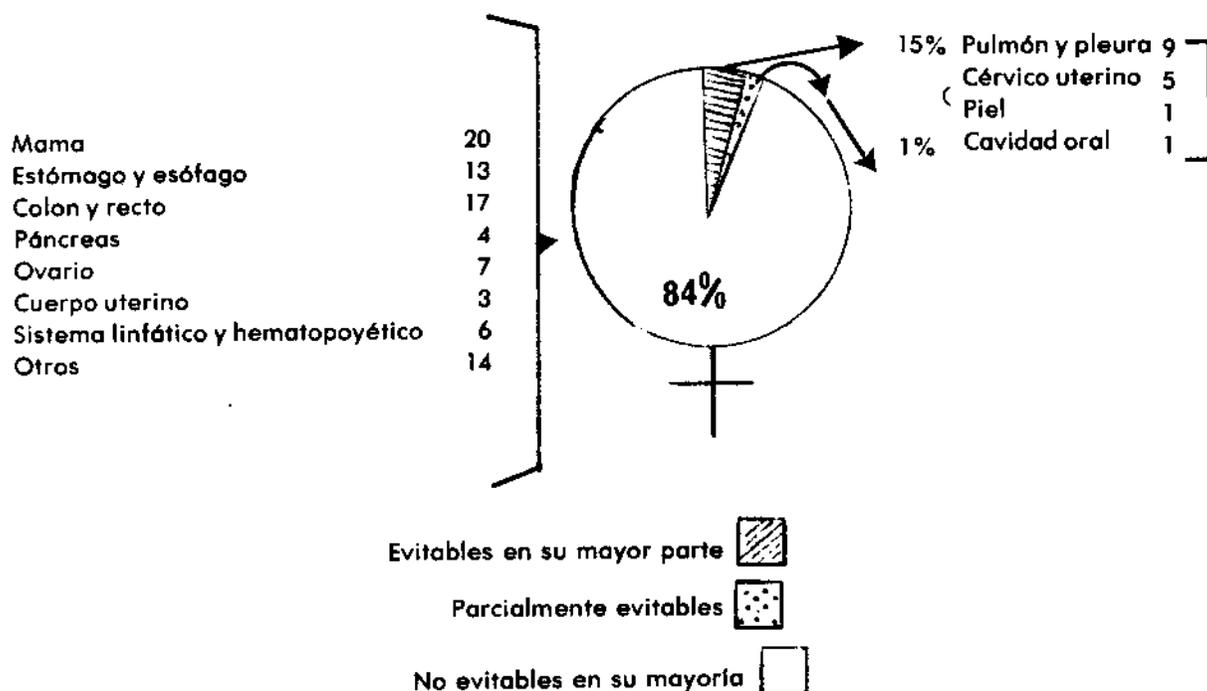


Fig. 6. Distribución de cánceres en mujeres de acuerdo a la posibilidad de prevención.

mación que proporciona la biosfera del individuo; factores ambientales extrínsecos e intrínsecos, por una parte, originados por hábitos y costumbres, profesionales o domésticos e incidencias de determinadas neoplasias, por otra parte. Al poder establecer una correspondencia entre estos bancos de información y existencia de neoplasias, puede llegarse a conclusiones de valor práctico suprimiendo o corrigiendo hábitos y costumbres del universo humano y haciendo desaparecer parámetros, necesarios pero no suficientes, para integrar las diferentes galaxias de cancerización.

Esto constituye la situación actual, esencia de la oncología preventiva. En las figs. 5 y 6 pueden verse a escala cánceres evitables e inevitables en hombres y mujeres, estadísticas elaboradas para Inglaterra y Gales.

Se contempla el futuro como constituido por una nueva entidad que consistiría en la síntesis inequívoca entre la investigación básica y la epidemiología; con miras a la conservación de la salud del hombre mediante una oncología preventiva que apenas alborea y que nació en 1770 con el descubrimiento hecho por Percivall Pott del carcinoma producido en el escroto de los niños que los deshollinadores, introducían en las chimeneas de Londres y que constituían el primer cáncer profesional descrito.

REFERENCIAS

1. Berenblum. Br. J. Can. 1947; 1:383.
2. Fialkow, P.J. Biochim. Biophys. Acta 1976; 458:285.
3. Wattenberg. Cancer Res., 1966; 26:1520.
4. Sporn, y col. Nature, 1974; 250:64.
5. Shamberger. J. Natl. Cancer Inst., 1970; 44:937.