

REACCIONES DEFENSIVAS DEL ORGANISMO ANTE LA AGRESION NEOPLASICA *

SANTIAGO RIPOL GIRONA

(Académico Correspondiente Nacional. Barcelona)

CANCEROGÉNESIS

Para plantearnos con rigor el problema de las reacciones del organismo ante la agresión tumoral es conveniente analizar las condiciones en que se produce la génesis del tumor y la morfología de la célula neoplásica.

Conviene analizar entonces la síntesis del fenómeno a nivel celular primario: obviamente no disponemos, por desgracia, de datos definitivos que nos orienten al respecto, pues en tal caso el problema fundamental que nos plantean las enfermedades malignas estaría ya resuelto, pero podemos someter a estudio una serie de consideraciones que se desprenden del estado actual de nuestros conocimientos al respecto.

El tumor maligno está caracterizado por el hecho de que en un momento dado una célula escapa a las leyes de la homeostasis, bien sea por deficiencias en el sistema regulador

de ésta, o bien por un exceso de estímulo.

La «anarquía», según la expresión de Denoix que creemos muy demostrativa, es el término que mejor puede calificar la situación en el momento en que una célula adquiere el carácter maligno.

Dentro del número de mitosis que tienen lugar continuamente en el organismo es presumible que se presente un porcentaje de probabilidades de que aparezcan unas determinadas mitosis anormales que podrían ser el origen de una tumoración maligna, bien por su evolución espontánea, bien, con mayor razón, bajo la influencia de algún agente cancerígeno.

Estas mitosis atípicas conducen en su mayor parte a células aberrantes modificadas de tal modo que no son capaces de multiplicarse y, por tanto, desaparecen sin mayor complicación. Puede presentarse también la posibilidad de que la célula

* Memoria optante al Premio de la «Fundación Dr. Melchor Colet». Convocatoria anual de Premios 1976 de nuestra Real Academia de Medicina de Barcelona. Declarada «laudable» y publicada a instancia de su autor.

modificada, aun siendo viable, resulta lo bastante extraña para alertar al sistema inmunológico del organismo, el cual la elimina.

Pero puede darse el caso de que la célula modificada, además de ser viable, resulte «poco extraña» al organismo y no ponga en movimiento los sistemas defensivos: en ese caso podrá multiplicarse y dar origen a toda una serie de células aberrantes semejantes a ella.

Las razones por las que la célula puede burlar la barrera inmunológica no están establecidas de modo enteramente satisfactorio, pero se han propuesto numerosas hipótesis con notable fundamento. Volveremos a referirnos a ello con mayor detalle al tratar de los sistemas inmunológicos en cancerología.

Pero cualquiera que sea la razón, es evidente que algunas células anómalas escapan a todos los factores determinantes de su destrucción y poseen la capacidad de desarrollarse.

Los estudios actuales permiten pensar que se pueda localizar el fenómeno que conduce a esa nueva situación.

La alteración puede ser extracromosómica, pero también podría ser citogenética y manifestarse como una forma de mutación somática o de algún otro modo.

Parece muy probable que sea a nivel de los ácidos nucleicos del núcleo o quizá del citoplasma donde ocurre el fenómeno esencial, el conocimiento del momento y lugar don-

de se produce el defecto que va a dar lugar a una clona de células que teniendo los caracteres biológicos aberrantes está estrechamente ligada a la herencia o reproducción celular, que va a intervenir entonces para reproducir la célula que ha adquirido el comportamiento maligno.

El sistema nucleico, que es el centro del problema de la herencia celular, se encuentra por tanto también en el centro del problema de la malignidad, y está teóricamente en condiciones de adquirir una nueva información que determine esa condición de malignidad y la transmita.

Se están efectuando continuamente investigaciones con el fin de verificar si las condiciones del DNA o RNA de un tumor maligno le daban capacidad por sí solos para provocar la aparición de la malignidad.

Los hechos observados hasta el momento permiten proponer tres interpretaciones:

1. Puede tratarse de la manifestación del poder infeccioso de un virus cancerígeno cuyo ácido nucleico activo sería la causa inmediata, aunque la existencia misma del virus en cuestión está todavía por probarse.
2. Puede obedecer a la presencia a nivel de los núcleos de las células tumorales de ácido nucleico portador de información maligna.

3. Puede tratarse de una cancerogénesis secundaria a la penetración en una célula de un ácido nucleico alterado, en particular por el procedimiento mismo de extracción, se trate de una acción directa sobre los ácidos nucleicos del huésped o de la activación de factores precancerígenos (virus enmascarado u otro).

La persistencia de la información genética viral en células tumorales explica la eficacia de los métodos bioquímicos de extracción de ácidos nucleicos para revelar el poder infeccioso de un virus enmascarado. Se ignoran por el momento las características biológicas de este estado de enmascaramiento.

La acción de un virus cancerígeno y las modificaciones del genoma celular se están demostrando cada vez más próximas; la infestación viral puede transformar el genoma bacteriano según mecanismos diferentes de los de una mutación somática propiamente dicha.

Recordemos los fenómenos de la transformación, de transducción, la adición eventual de un material genético nuevo, la alteración de reguladores, la modificación de los organismos citoplasmáticos reproductores.

Después de muchas dudas y contradicciones, parece demostrado en la experimentación animal que la transformación maligna de una célula se acompaña casi siempre de la

aparición de una antigenicidad nueva: éste es el caso de los tumores quimioinducidos y de los inducidos por virus; probablemente sea así también para los tumores inducidos por agentes físicos y para los llamados espontáneos.

No existe todavía ninguna prueba concluyente de antigenicidad específica (salvo quizás el caso del linfoma de Burkitt), pero de todos modos esta conclusión experimental ha sido un paso importante para los ensayos inmunoterapéuticos en las neoplasias humanas.

La antigenicidad específica demostrada en el laboratorio varía en sus caracteres según la causa de la transformación maligna.

Esquemáticamente puede resumirse diciendo que para los tumores quimioinducidos el antígeno es específico del tumor (varía de un tumor a otro); por el contrario, para los tumores viroinducidos es específico de los virus (es idéntico para todos los tumores provocados por un mismo virus).

La antigenicidad de los tumores quimioinducidos sólo se expresa in vivo y no parece promover anticuerpos séricos; la antigenicidad de los tumores viroinducidos suscita reacciones de rechazo por anticuerpos séricos.

Conviene insistir que estas experiencias no se han comprobado en los cánceres humanos, y muy posiblemente cuando se puedan estudiar no resulten coincidentes, con todo, han representado un punto de

partida interesante para los primeros pasos de la aplicación terapéutica de la inmunidad.

Se han venido describiendo algunos caracteres que serían particulares de la célula maligna. Conviene ser cautos a este respecto, puesto que de existir alteraciones celulares concretas para el estado de malignidad, no son habitualmente su carácter primordial: por ahora son las alteraciones estructurales en el marco de los tejidos y órganos afectados lo que caracteriza esencialmente a la malignidad, más que las alteraciones celulares propiamente dichas.

Razonando a partir del esbozo tumoral, es decir, del conjunto inicial de un grupo de células, es como se comprende mejor por el momento el fenómeno del desarrollo tumoral de la lesión maligna.

La malignidad puede aparecer a nivel de un grupo de células, pero el fenómeno tumoral puede ser desencadenado en época posterior por la aparición de un elemento determinado.

Esto nos lleva a considerar, al menos en el terreno de la hipótesis, dos etapas en la carcinogénesis:

1. La iniciación del carácter de malignidad a nivel celular restringido.
2. La promoción que desencadenará el fenómeno canceroso.

En el momento llamado de iniciación la célula normal ha sido trans-

formada al estado que podríamos considerar de «neoplasia incipiente», pues contiene ya en su genoma la posibilidad de desarrollar alguna vez un proceso maligno.

Este es un genoma facultativo que la célula transmite por replicación a su descendencia, y que puede presentar diversos aspectos según las circunstancias futuras de iniciación. Estas diversas posibilidades podemos esquematizarlas en tres:

- a) Esta situación es la etapa de partida, que de resultados de un nuevo impulso podrá provocar la aparición de un cáncer.
- b) El genoma defectivo puede manifestarse en principio en forma de neoplasia benigna, la cual puede quedar en eso, o puede ser un paso intermedio en la evolución hacia la malignidad.
- c) Este genoma aboca a una situación que podríamos llamar precancerosa, que presenta una doble posibilidad: la regresión total o la revelación final de la malignidad latente.

Lógicamente es difícil precisar entre los diferentes factores que conocemos como ligados a la cancerogénesis cuáles desempeñan un papel únicamente en la iniciación y cuáles no son más que factores de promoción.

Esto, que se ha seguido más o menos en la experimentación, es prácticamente imposible de establecer con toda exactitud en el hombre. Sería, sin embargo, un factor importante para ayudarnos a comprender la frecuencia del cáncer en el caso del hombre.

Podemos admitir que un factor determinado desencadena un fenómeno que ha permitido a la célula formar un cáncer, que queda en estado latente. Pero esto no basta para su desarrollo y manifestación clínica, es preciso que en el transcurso del tiempo se añada algo más.

Es además probable que no sean suficientes dos elementos y otros factores sean necesarios para conducir a una suma de elementos diversos de la cual el primero es necesario pero no suficiente para permitir el desencadenamiento del fenómeno irreversible.

Esto nos hace comprender por qué observando la frecuencia de situaciones consideradas cancerígenas, el número de individuos finalmente afectados es débil, pues la probabilidad de que los diversos factores necesarios y suficientes se sumen en un mismo individuo resulta muchísimo menor.

MORFOLOGÍA DE LA CÉLULA NEOPLÁSICA

Pese a los estudios efectuados hasta el presente, no ha podido aislarse

un patrón específico de las modificaciones estructurales propias de la célula neoplásica.

Esto puede deberse fundamentalmente a dos factores:

1. Dentro de la denominación de células neoplásicas incluimos una gran variedad de elementos, que además muestran variaciones con el tiempo y con otras condiciones adicionales como medio ambiente, irrigación, agentes terapéuticos, etc. Dentro de esta profunda variabilidad resulta muy arriesgado deducir cuáles aspectos responden a su característica intrínseca de neoplásicas, y cuáles dependen del medio.
2. Desconocemos aún el significado preciso de muchas alteraciones estructurales de la célula, por tanto, aunque se observen con mayor frecuencia en la célula neoplásica, no podemos afirmar rigurosamente que sean debidas al carácter de malignidad.

La célula neoplásica no contiene ningún elemento nuevo o radicalmente distinto de su homóloga normal, toda la diferencia se basa en alteraciones de grado, que representan una exageración de los caracteres normales o una disminución o pérdida de detalles morfológicos.

Resumiendo las alteraciones más comunes observadas en distintos ti-

pos de células neoplásicas podemos enumerar las siguientes:

1. A nivel de la membrana celular:
 - Disminución de uniones firmes.
 - Aumento en mucopolisacáridos en capa externa.
 - Exageración de vellosidades e interdigitación.
2. A nivel del citoplasma:
 - a) En las mitocondrias:
 - Aumento o disminución en número y/o tamaño.
 - Tumefacción con matriz irregular.
 - Disminución o alteraciones en las crestas.
 - Figuras de mielina y otras inclusiones.
 - Exceso de fibras de DNA.
 - b) En los lisosomas:
 - Aumento en número y tamaño.
 - Vacuolas autofágicas y figuras de mielina.
 - Vacuolas heterofágicas con restos celulares.
 - c) En el retículo endoplasmático:
 - Polisomas abundantes.
 - Hiperplasia del retículo endoplasmático rugoso.
 - d) En el aparato de Golgi:
 - Hiperplasia.
 - e) Como inclusiones:
 - Secreciones (melaninas, moco).
 - Cuerpos lamelares.

Virus (SV40, adenovirus, herpes, virus de RNA).

3. A nivel del núcleo:
 - a) En la membrana nuclear:
 - Pliegues exagerados.
 - Vesículas nucleares.
 - b) En el nucleoplasma:
 - Marginación de heterocromatina exagerada.
 - Cuerpos de pericromatina.
 - Cuerpos nucleares.
 - c) En el nucleolo:
 - Hipertrofia y/o multiplicidad.
 - Vacuolas y granulaciones.
 - Cambios en densidad.

FISIOLOGÍA DE LA CÉLULA NEOPLÁSICA

El comportamiento funcional de la célula neoplásica puede examinarse desde dos puntos de vista:

1. Los cambios en las funciones características del tipo celular normal de donde se deriva la neoplasia.
2. Las nuevas funciones que desarrolla la célula neoplásica y que no forman parte del repertorio fisiológico de las células normales que dan origen al tumor.

La conservación de la actividad funcional específica del tipo celular que da origen a las células neoplásicas es uno de los factores más importantes en el diagnóstico histológico de los tumores malignos.

Sólo en los casos de tumores muy anaplásicos las células pierden este carácter funcional.

En los tumores de tejido endocrino los efectos son clínicos y sirven no solamente para el diagnóstico, sino para evaluar los efectos del tratamiento y la eventual recidiva.

Algunos de estos tumores segregan cantidades extraordinarias de la hormona correspondiente, lo cual es una prueba más de la autonomía total de los tejidos tumorales, que no están sujetos a los mecanismos de regulación de la actividad celular. Además de las modificaciones cuantitativas de la actividad funcional específica, puede aparecer el fenómeno de la adquisición por parte de las células tumorales de capacidades funcionales distintas de las reconocidas en el tejido del cual se derivan, y propias, en cambio, de otro tejido no agredido por la neoplasia.

Tal vez este caso, raro pero biológicamente muy interesante, sea la mejor prueba de que la neoplasia es un trastorno en el crecimiento y diferenciación de las células, ya que tal cambio sólo es concebible como debido a la expresión anormal de parte del genoma y que normalmente se encuentra reprimido permanentemente en todas las células del organismo, excepto en su tejido específico, que en este caso no forma parte de la neoplasia.

Estos casos se conocen con el nombre de «síndrome neoplásicos pa-

raendocrinos», pues se refieren a tumores no endocrinos que se comportan fisiológicamente como si lo fueran, segregando hormonas, así como tumores de tejidos endocrinos que segregan hormonas distintas de las que les correspondería.

MEMBRANAS DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS

La frecuencia con que se han observado alteraciones en uno o más de los sistemas de membranas en la célula neoplásica hacen pensar que tales anomalías pueden estar relacionadas con el cambio fundamental de la célula neoplásica, que consiste en su capacidad de deshacerse de los mecanismos de control del crecimiento y la diferenciación celular.

Es evidente que la célula neoplásica tiene relaciones anormales de contacto con otros elementos, sean tumorales o no. Las alteraciones en las membranas de las células neoplásicas podemos referirlas a los siguientes tipos fundamentales:

1. *Adhesividad celular*

Durante la morfogénesis existe migración de las diversas células hasta establecerse relaciones de contacto permanentes entre los distintos elementos, una vez terminado el desarrollo del individuo. Las células normales no invaden tejidos vecinos.

La observación de células neoplásicas *in vitro* demostró la presencia

de movimientos amiboides, lo cual llevó a suponer que la invasión de tejidos que las caracteriza se debe a su movilidad especial.

En efecto, se ha comprobado experimentalmente que la adhesividad de las células neoplásicas entre sí y con otras células es menos que en células normales, y además no es permanente, dependiendo de las condiciones del medio.

2. *Inhibición por contacto del movimiento celular*

Las células cultivadas en medio sólido se desplazan revelando gran actividad en su membrana, con formación de velos periféricos. Cuando las membranas de dos células se ponen en contacto cesa ésta y dejan de desplazarse.

Por el contrario, las células neoplásicas en contacto siguen desplazándose como unidades independientes y formando velos en toda su periferia.

3. *Inhibición por contacto de la multiplicación celular*

Cuando en un cultivo la monoclona celular se aproxima a la confluencia total hay una disminución rápida de la síntesis de DNA, RNA y proteína, lo que se traduce en un freno de la multiplicación celular. Ese sería el mecanismo de la regulación del crecimiento de las colonias celulares normales..

En un cultivo de células neoplásicas los nuevos elementos se van acumulando indefinidamente en capas de células unas sobre otras.

En el organismo humano la situación es análoga, pues las células detienen su crecimiento al llegar a determinada densidad de población, en tanto que las neoplásicas se multiplican indefinidamente, muy probablemente porque sean las mejor capacitadas para aprovechar con mayor eficiencia los factores potenciadores de la división celular.

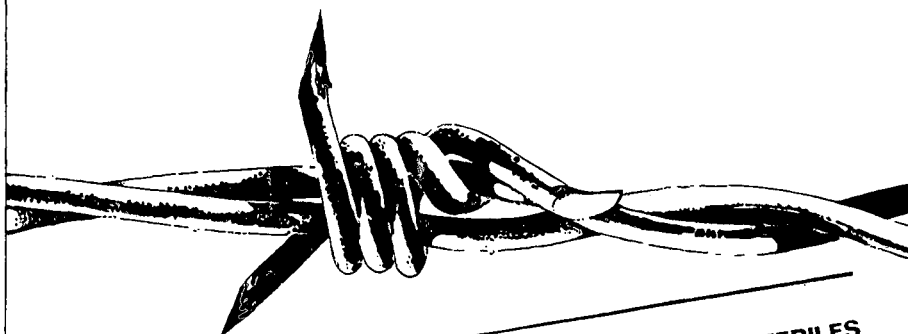
4. *Acoplamiento eléctrico e intercambio de células pequeñas*

El acoplamiento eléctrico se debe a una zona de baja resistencia entre las dos células, lo que permite el paso de la corriente eléctrica de una célula a otra con un mínimo de atenuación; la zona de baja resistencia es al mismo tiempo de mayor permeabilidad para iones inorgánicos y otras moléculas pequeñas.

Este tipo de uniones conecta células excitables, aunque aparecen también en otras, en cuya situación se desconoce su papel; se ha sugerido que permiten el intercambio de sustancias reguladoras.

En los tejidos neoplásicos las comunicaciones intercelulares no siempre presentan anormalidades, siendo muy probable que su naturaleza y funcionamiento varíen durante toda la vida de la célula tumoral.

tétanos !



CON JERINGA Y AGUJA ESTERILES

GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA



LABORATORIOS HUBBER, S. A.

Fábrica y Laboratorios de Productos Biológicos y Farmacéuticos
Berlín, 38-48 - Teléf. *321 72 00 - Barcelona-29 (España)

(Véase mayor información al dorso)

GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA

INYECTABLE - LIOFILIZADO

Anticuerpos específicos homólogos

PRESENTACION Y FORMULA

Frasco con tapón perforable, conteniendo inmunoglobulina humana antitetánica 500 U. I. Adjunto ampolla de disolvente con 3 c.c.

Se acompaña jeringuilla y aguja estériles para su aplicación, de un solo uso.

P. V. P.: 512,— pesetas.

DOSIFICACION

Profilaxis: El contenido de un frasco, 500 U. I., por vía intramuscular profunda, en una sola inyección tanto en adultos como en niños. No existiendo problemas de dosificación, estas dosis pueden ser aumentadas o reiteradas si se estima que hay grave peligro de contaminación o un tiempo de incubación muy prolongado.

Tratamiento: De 6.000 a 8.000 U. I., por vía intramuscular, dosis que pueden aumentarse o reiterarse según la gravedad del caso y siempre a juicio facultativo.

ADMINISTRACION

La vía de administración debe ser sólo la intramuscular profunda, debiendo cerciorarse de que la aguja no se encuentre en la luz de un vaso sanguíneo, aspirando ligeramente mediante el émbolo de la jeringa.

INDICACIONES

La inmunidad proporcionada por GAMMA GLOBULINA HUBBER ANTITETANICA se mantiene a niveles óptimos alrededor de 30 días, confiriendo una eficaz protección a los pacientes que presentan heridas a traumatismos con riesgo de contaminación. Si se estima conveniente, puede simultanearse su administración con anatoxina al objeto de conseguir una inmunidad activa que complemente a la pasiva proporcionada por la inmunoglobulina, debe en estos casos efectuarse la administración de la vacuna con distinta jeringuilla y en lugar alejado del que se ha practicado la inyección de inmunoglobulina.

En el tratamiento de la infección declarada, esta inmunoglobulina específica se ha mostrado altamente eficaz unida a las medidas terapéuticas clásicas: limpieza quirúrgica del foco, sedación, antibióticos, etc.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con antecedentes de sensibilización a alguno de los componentes de su fórmula.

EFFECTOS SECUNDARIOS

La administración del preparado puede dar lugar, en raras ocasiones, a un cierto dolor local, en función de la sensibilidad del paciente, que cede espontáneamente en poco tiempo. Una ligera y leve reacción febril puede, asimismo, presentarse en casos esporádicos consecuentemente a la aplicación de esta fracción plasmática sin que alcance más trascendencia ni obligue a tratamiento alguno.

El método de fraccionamiento empleado para la obtención de esta especialidad, así como las garantías y controles analíticos a que se somete a los dadores, eliminan totalmente el riesgo de transmisión de enfermedades víricas.

INCOMPATIBILIDADES

No existen incompatibilidades conocidas a la terapéutica con inmunoglobulina.

INTERACCIONES

Siguiendo la pauta y metodología de aplicación señaladas, se logra el efecto terapéutico deseado sin que la interacción entre inmunoglobulina y vacuna se acusen en el caso de utilizar ambas.

INTOXICACION Y TRATAMIENTO

No ha lugar por ser un producto homólogo.

5. Alteraciones inmunológicas

Una de las irregularidades más significativas de las células neoplásicas que se expresa principalmente, aunque no exclusivamente, en la membrana plasmática, es su modificación antigénica.

Es éste un factor de la mayor importancia en la actualidad, pues se halla íntimamente ligado con las reacciones del organismo frente a la agresión neoplásica y, por tanto, relacionado con los esfuerzos terapéuticos que se van orientando en el sentido de defender y potenciar los mecanismos defensivos del huésped.

La aparición de nuevos determinantes antigénicos es la regla en las células tumorales, aunque su especificidad depende, entre otros factores, de la naturaleza del agente etiológico.

Además de los antígenos detectados en neoplasias inducidas experimentalmente, los tumores espontáneos también revelan diferente composición antigénica: algunos de estos antígenos se han identificado en tejidos embrionarios no neoplásicos, que casi nunca existen en tejidos adultos normales.

Los más conocidos en el hombre son la alfa - fetoglobulina que se encuentra en los carcinomas de hígado, el antígeno carcinoembrionario de Gold en el cáncer de colon, la sulfoglucoproteína fetal del jugo gástrico asociada al cáncer de estómago, algunos glucolípidos antígenos

aislados de tumores del tubo digestivo, el antígeno gamma - FP asociado a tumores de diversa histogénesis, y la isoenzima de Regan, una fosfatasa placentaria que aparece en el suero de algunos sujetos con cánceres digestivos.

Otra alteración antigénica de la membrana plasmática en células tumorales es la aparición de un antígeno que se combina con un anticuerpo dirigido contra proteínas vegetales (fitoaglutinina).

Otro cambio se refiere a la pérdida de antígenos organoespecíficos en las células neoplásicas cuando se comparan con las normales. En este caso la pérdida es constante, pero cada neoplasia tiene un patrón de deficiencia antigénica distinto.

6. Otras alteraciones

La migración de células neoplásicas en un campo eléctrico es diferente de la de las células normales.

Las células neoplásicas tienen una permeabilidad anormalmente aumentada para ciertas enzimas citoplasmáticas que se encuentran en el espacio intercelular.

Las células neoplásicas revelan desorganización y disminución de las membranas del retículo endoplasmático rugoso, con mayor cantidad de polisomas libres y mayor proporción de monómeros y dímeros.

TRANSFORMACIÓN CELULAR

El fenómeno conocido como transformación celular se refiere a la ad-

quisición, por parte de células previamente normales, de ciertas propiedades que se correlacionan con la capacidad para formar tumores.

Para el estudio objetivo de estos fenómenos a nivel celular y subcelular se ha debido recurrir al desarrollo de modelos experimentales.

Es interesante observar que no todas las células modificadas experimentalmente presentan una capacidad tumorogénica, lo cual ha llevado a pensar en que las propiedades de las células neoplásicas son el fruto de una asociación lenta y acumulativa de diversas capacidades.

A nivel de organismos vivos, los factores etiológicos que contribuyen a la aparición de un tumor se pueden considerar en dos grandes grupos:

A) *Factores extrínsecos*

Tradicionalmente se vienen subclasificando en físicos, químicos y biológicos, aunque es presumible que su mecanismo de acción sea mucho más complicado que esa simple delimitación de facultades.

a) *Agentes físicos*. — Desde hace tiempo se han establecido correlaciones válidas entre la exposición a la luz solar y radiaciones ultravioleta con la aparición de neoplasias epiteliales. En animales de laboratorio se han inducido tumores conjuntivos, debido a que el espesor de sus epitelios es mucho menor.

Las radiaciones ionizantes son poderosos agentes cancerígenos, hecho

conocido desde hace tiempo y comprobado experimentalmente.

b) *Agentes químicos*. — El número de sustancias químicas capaces de producir tumores, tanto experimentalmente como en el hombre, es muy elevado. Muchas se encuentran en el medio ambiente, como compuestos naturales o como residuos industriales, como componentes de los humos, aditivos alimenticios o pesticidas.

Uno de los hallazgos más interesantes en el campo de la carcinogénesis química es la falta de correlación entre la estructura molecular de los agentes carcinogénicos y su capacidad para producir neoplasias.

El estudio de estos agentes y sus acciones permite deducir ciertas características biológicas generales del proceso:

1. El efecto de los agentes químicos carcinogénicos depende de la dosis utilizada.
2. El efecto carcinogénico es aditivo e irreversible.
3. En cuanto a la carcinogénesis requiere tiempo. Se ha observado que existe una relación inversa entre la dosis y el tiempo requerido para que aparezca la neoplasia.
4. La iniciación carcinogénica debida a la alteración celular inducida por el agente se transmite por división celular y resulta en la transformación neoplásica de las células descendientes.

5. La acción carcinogénica discurre en dos pasos: iniciación y promoción, a los cuales ya nos hemos referido al hablar de carcinogénesis.
6. Las sustancias activas son metabolitos de los agentes químicos cancerígenos. Los agentes alquilantes y los iones metálicos no requieren ser modificados metabólicamente, pues ya poseen la capacidad de combinarse con diversos componentes celulares en condiciones fisiológicas y sin requerimientos enzimáticos.
7. Los metabolitos activos de los agentes carcinogénicos reaccionan con componentes celulares del tipo de macromoléculas.

Nuestro interés se centra en las proteínas y ácidos nucleicos, puesto que son los portadores de la especificidad. En diversas experiencias parece comprobarse que el efecto carcinogénico está relacionado precisamente con el complejo Metabolito - DNA, ya que si se inhibe su formación se logra evitar la aparición de neoplasias, aunque subsistan otros complejos. Este tipo de reacciones, que tiene lugar a nivel de las bases nitrogenadas del DNA, revisten la mayor importancia, puesto que modifican el carácter complementario de esas bases, trastornando la secuencia normal de las mismas.

c) *Agentes biológicos.* — Actualmente se conocen más de un centenar de virus capaces de inducir neoplasias en distintas especies animales.

Aunque no se ha podido establecer la etiología viral de ninguna neoplasia humana, no hay razón científica para suponer que el organismo humano constituya una excepción entre tantos seres vivos, sin que ello quiera presuponer que todos los tumores humanos deban responder a la etiología vírica.

El análisis de las funciones específicas de los genes responsables de las propiedades neoplásicas de las células transformadas puede contribuir a la mejor comprensión de los mecanismos reguladores del crecimiento celular y podrá contribuir eficazmente a la terapéutica.

Los virus oncogénicos se consideran en dos grupos según la naturaleza del ácido nucleico que constituye su genoma: los virus de DNA y los virus de RNA.

Los primeros se han asociado con una variedad mayor de neoplasias inducidas experimentalmente, son más heterogéneos (virus de papiloma, virus de polioma, adenovirus, virus herpes) y de mayor tamaño. Los segundos son responsables de muchos tumores espontáneos, son muy semejantes entre sí y son más pequeños.

Los virus oncogénicos de DNA pueden infectar células y entrar en un ciclo de replicación que termina con números elevados de partícu-

las nuevas, que se eliminan al exterior con la muerte y desintegración de la célula (infección productiva) o bien este ciclo de replicación se interrumpe antes del ensamble y liberación de partículas, no hay citolisis y la célula sobrevive, pero ha sido transformada en un elemento fenotípicamente distinto, frecuentemente con potencialidad neoplásica (infección abortiva).

Cuando los virus oncogénicos de DNA penetran en una célula y la destruyen por replicación, ésta se conoce como permisiva, en tanto que si el resultado es abortivo se denomina no permisiva.

La forma específica en que se asocia el DNA viral al DNA celular se desconoce. De todas las macromoléculas virales sintetizadas antes de que se destruya, sólo una pequeña fracción se libera en forma de partículas capaces de invadir y replicarse en otras células; el resto constituye las partículas llamadas «defectuosas» porque no tienen capacidad de replicación, o bien las macromoléculas no se ensamblan y permanecen como material soluble que se difunde en el medio al romperse la célula. Las partículas «defectuosas» son idénticas a las otras y poseen los mismos antígenos, pero tienen un peso menor, que parece debido a un menor contenido en DNA. Esto explica su incapacidad para replicarse y quizás esté relacionado con los mecanismos de la transformación celular neoplásica.

El mecanismo del bloqueo del pro-

ceso de replicación que da lugar a la infección abortiva se desconoce, pero se atribuyen dos causas posibles: la infección está producida por una partícula «defectuosa», por lo que el fenómeno se debe a un defecto intrínseco en el virus, o bien la célula misma no posee una o más funciones necesarias para completar la replicación viral.

Otro aspecto de los virus de DNA es la existencia de virus «ayudantes» cuya presencia transforma una infección abortiva en productiva.

Los virus oncogénicos de RNA también infectan células normales y las transforman, pero las mismas células sintetizan, ensamblan y eliminan cantidades variables de virus.

En contraste con los de DNA, los virus de RNA no inducen efecto citopático en sus huéspedes naturales, sino que simultáneamente transforman a la célula y se replican alcanzando un estado de equilibrio. Esto sugiere que el genoma viral podría estar integrado al DNA celular.

Se ha demostrado que existe homología entre el RNA de virus oncogénico y el DNA de células infectadas por esos virus. Ello ha llevado a algunos autores a sugerir una inversión del proceso de información genética en estos casos, y una vez que se ha copiado la secuencia complementaria del virus en DNA éste se incorpora al genoma celular en forma de «provirus», y puede entonces seguir expresándose en la dirección habitual de la transmisión

de la información genética, es decir, DNA a RNA.

La demostración experimental de estas hipótesis llevó a pensar que el proceso invertido de la información genética pueda desempeñar en biología un papel más importante que el de explicación de la producción de «provirus» en la oncogénesis. El papel que desempeñan los virus en la etiología de las neoplasias humanas ha sido examinado repetidamente, pero no se han obtenido resultados satisfactorios. La búsqueda de anticuerpos dirigidos contra antígenos de adenovirus en el suero de pacientes con distintos tipos de tumores no ha dado resultados positivos, y los exámenes con técnicas de hibridación no han tenido mejor suerte.

Solamente cabe citar el caso del linfoma de Burkitt, en cuyo cultivo celular se han aislado partículas virales del tipo herpes (virus de Epstein-Barr), aunque la mayor parte de las partículas son defectuosas y sólo escasas células de los cultivos hacen partículas virales.

B) *Factores intrínsecos*

Podrían ser múltiples, pero se consideran fundamentalmente dos: la herencia y los factores endocrinos.

a) *Herencia*. — Es indudable que desempeña un importante papel en la aparición, y especialmente en la frecuencia, de distintos tipos de tumores.

Lo mismo podríamos decir de la

susceptibilidad a los agentes carcinogénicos; sin embargo, el concepto importante es que los diferentes agentes causales de los tumores requieren condiciones metabólicas definidas y probablemente muy específicas para ejercer su efecto, y que tales condiciones dependen de la naturaleza genotípica de la célula.

b) *Factores endocrinos*. — Muchos de los estudios hechos con hormonas se parecen a los realizados con agentes químicos carcinogénicos en que la administración es externa y las dosis sobrepasan con mucho las secretadas por las glándulas respectivas normales.

Las hormonas pueden ser los agentes carcinogénicos (que experimentalmente pueden actuar así los estrógenos y las gonadotrofinas), o bien usarse para modificar la evolución de neoplasias inducidas por otros medios.

Una forma interesante de producción de tumores por influencia hormonal es por desequilibrio entre las secreciones de hipófisis y gónadas.

Los tumores humanos hormonodependientes son los carcinomas de próstata y mama.

La naturaleza íntima del cambio celular responsable de la transformación neoplásica se desconoce.

La mayor parte de las teorías actuales sobre oncogénesis pueden referirse a dos categorías:

1. Mutación somática, que ocurre como resultado de la acción de distintos agentes car-

cinógenos a nivel del genoma, o bien en forma espontánea, pero siempre teniendo como causa la adquisición de nueva información genética.

2. Diferenciación anormal, que difiere de la anterior en que la transformación neoplásica sería la estabilización de la expresión de regiones normalmente incluidas en el genoma celular.

Ambas explican satisfactoriamente la transmisión hereditaria del cambio en la biología de la célula, pero mientras que la primera postula que el genoma posee nueva información, sea por modificaciones debidas a reacciones del DNA con agentes alquilantes, a daño producido por radiaciones y reparado defectuosamente, o bien a la presencia de DNA adicional en forma del genoma de un virus insertado en el DNA propio de la célula; en cambio, la segunda señala que las células neoplásicas no poseen propiedades nuevas o que no se encuentran en distintas condiciones en otras células normales; en este caso la transformación celular se debería a un trastorno en la regulación de la expresión genética.

Los dos grupos de teorías no se excluyen mutuamente y hasta es posible que algunas formas de tumores se deban a la incorporación de nuevo material genético, mientras que otras sean el resultado de mecanismos anormales de regulación

del DNA presente en todas las células normales del organismo.

De todos los agentes responsables de la mutación somática los que han recibido recientemente mayor atención son los virus. Las dos hipótesis que reúnen más datos a su favor son la del oncogene y la del protovirus.

La hipótesis del oncogene postula que la información genética necesaria para la transformación neoplásica existe normalmente en todas las células y se transmite verticalmente por herencia.

La infección por partículas de virus de RNA pudo ocurrir en un momento pretérito de la evolución; en ese caso todas las células presentarían una región de DNA oncogénico normalmente reprimido; cuando se desreprime el oncogene se expresa codificando una proteína transformadora y la célula se maligniza, aun cuando no se recuperen virus.

El oncogene sería la porción responsable de esta transformación, y formaría parte de un segmento mayor de DNA, llamado virogene, que contiene la información requerida para crear partículas virales.

Si todo el virogene se halla reprimido la célula es normal. Si sólo se halla una parte que no incluya el oncogene, la célula es anómala y muestra determinados caracteres antigénicos, pero no es neoplásica. La desrepresión total es la responsable de la malignización.

De acuerdo con la teoría del protovirus, el agente carcinogénico biológico entra en la célula, siendo co-

piado en forma de DNA (de acuerdo con la reversión transcritiva que mencionábamos al referirnos al provirus) y se incorpora al genoma normal.

La célula posee ya la capacidad potencial para sintetizar partículas virales, aunque en forma dispersa, integrada con el resto del genoma celular, no siendo necesaria una infección externa.

La producción del virus oncogénico completo sería el resultado de la síntesis y ensamble de distintas piezas de información genética, algunas derivadas de un proceso de síntesis adquirido y otras de la expresión de la información previamente contenida en la célula.

Desde un punto de vista general, el desarrollo de una neoplasia a partir de una célula maligna depende de dos grupos de factores: el ejercicio de su mayor capacidad de multiplicación, debida a su insensibilidad a los controles que regulan la proliferación de las células normales, y su facultad de huir de los mecanismos de identificación y eliminación de elementos extraños, o sea, la vigilancia inmunológica del organismo.

Los agentes carcinogénicos pueden dar origen a gran variedad de mutaciones; de entre ellas alguna puede afectar la síntesis de algún componente de la membrana celular (el cual posiblemente también forme parte de otras membranas subcelulares), que tendría como consecuencia diversas alteraciones

metabólicas, estructurales y de comportamiento. Ya nos hemos referido a la importancia de las membranas en todos estos fenómenos.

El resultado último de esa alteración de las membranas sería la insensibilización de la célula ante los mecanismos de control de la multiplicación.

Denominamos vigilancia inmunológica al concepto general surgido de una interpretación del significado biológico de la respuesta inmune.

La aplicación del concepto de vigilancia inmunológica a los tumores está justificado por tres puntos fundamentales:

1. Las células neoplásicas poseen distintos tipos de antígenos que están ausentes en células normales.
2. El huésped portador de una neoplasia reconoce varios de esos antígenos y monta una respuesta inmune contra ellos a nivel humoral y celular.

El componente celular tiene con mucha frecuencia un carácter citotóxico, en cambio éste es raro en los anticuerpos humorales; por el contrario lo más frecuente es que su presencia favorezca el crecimiento del tumor. Es posible que ello se deba a que los anticuerpos cubren los antígenos de las células neoplásicas impidiendo el efecto citotóxico de las células sensibilizadas, aunque no está claro si es así.

3. Los individuos con inmunodeficiencias naturales o adquiridas revelan una frecuencia mayor de tumores malignos que la población tipo.

En algunos casos de inmunodepresión inducida médicamente para trasplante, el órgano trasplantado contenía alguna célula neoplásica y el tumor se generalizó en el nuevo huésped, produciendo metástasis hematógenas. La suspensión del tratamiento inmunodepresor fue suficiente para la desaparición de las células malignas, lo que indica la capacidad de respuesta inmune para eliminar células extrañas al organismo.

No todos los datos que poseemos respecto de estos fenómenos tienen una interpretación clara, y existen numerosas excepciones a las normas que pueden deducirse en cada caso. Ello nos lleva a suponer además la existencia de otras formas de vigilancia no inmunológica, como la llamada inhibición alogénica, que consiste en la destrucción de células extrañas por linfocitos en ausencia de una verdadera respuesta inmune, debida a diferencias en la configuración de las membranas de ambas células.

MECANISMOS DE INVASIÓN DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS

La invasión del organismo por parte de una lesión maligna tiene lugar:

1. Localmente, en la periferia del tumor.
2. A distancia, a partir de grupos de células afectadas después de haber utilizado la vía linfática o la vía sanguínea.

Localmente

Los factores que condicionan la extensión local del tumor dependen de:

- a) Caracteres propios de la estirpe celular:
 1. La presión ejercida por la población celular creciente.
 2. La facilidad con la cual las células pueden separarse.
 3. La velocidad particular de las células movilizadas.
 4. La pérdida de la capacidad de percibir la «señal de parada».
 5. La capacidad de circular a través del tejido normal gracias a la de progresar en la superficie de otras células o estructuras intercelulares, a la capacidad de destruir las barreras celulares o las barreras intercelulares.
- b) Grado de eficacia de las reacciones de defensa:
 1. Defensa pasiva inespecífica de la cohesión intercelular, la composición del medio intercelular y la repulsión física o química.
 2. Reacciones específicas, in-

munológicas o no, de naturaleza humoral o de naturaleza celular.

c) Reacciones contraproducentes del huésped:

1. Nutritivas.
2. Vasculares.
3. Inmunológicas (la «facilitación»).

Todos estos factores vienen a representar la expresión de las relaciones huésped - tumor, y la combinación de los mismos tiene como resultante el tiempo de duplicación tumoral.

El crecimiento tumoral dependerá asimismo de un coeficiente de pérdida celular que representa el hecho de que no siempre es seguro que el total de células resultantes de una duplicación van a participar en la duplicación siguiente.

En efecto, un cierto número de células resultantes será incapaz de desdoblarse a su vez por razones intrínsecas, otras se necrosarán por falta de elementos nutricios suficientes si el medio no es muy favorable, otras podrán ser destruidas por los mecanismos de defensa del huésped, finalmente algunas células emigrarán del tumor primitivo y se implantarán en localizaciones alejadas dando lugar a las metástasis, a menos que sean destruidas por el camino o en su nuevo emplazamiento. El crecimiento tumoral está condicionado por un número de duplicaciones sucesivas, sujetas a todos los avatares mencionados.

Podemos considerar, pues, un tiempo de duplicación tumoral que es la media de las variaciones interiores en el conjunto tumoral (tejido maligno y estroma).

El crecimiento tumoral depende, naturalmente, de este coeficiente de pérdida. Es importante tener en cuenta que este coeficiente puede tomar todos los valores y, además, puede variar.

La forma de la curva del crecimiento tumoral estará condicionada por ese coeficiente.

Las reacciones de defensa del organismo ante la agresión tumoral y sus variaciones se reflejarán en modificaciones del coeficiente de pérdida que entrañará irregularidades en la curva de crecimiento.

A un coeficiente de sustracción nulo corresponde un crecimiento exponencial.

Una fase evolutiva progresiva será el resultado de una disminución constante del coeficiente de pérdida, produciendo un aumento de la pendiente del trazado del ritmo de crecimiento tumoral.

Si el coeficiente de pérdida es constante el trazado tendrá una inclinación constante, puesto que el volumen del tumor será estacionario.

La estabilidad del tumor es el resultado de un coeficiente de pérdida alrededor del 50 %, pues es preciso considerar el lugar ocupado por el estroma y su propio ritmo de desarrollo. Si el coeficiente de sustracción es muy superior al 50 % el tu-

mor regresa, y si alcanza un 100 % se obtiene la llamada curación espontánea. Esto sería la prueba de una acción defensiva eficaz del huésped.

A distancia

Desde los inicios del crecimiento tumoral, un número indeterminado de células pueden emigrar por vía linfática o hemática.

La presencia de células malignas viajando a través de esos medios no es necesariamente signo precursor de la aparición de metástasis, pues lo que realmente cuenta en este sentido es la acogida que hallarán esas células en su nueva implantación.

Por vía linfática las células malignas llegan hasta un ganglio que las acepta o destruye.

Por vía sanguínea, en el 90 % de los casos, deben atravesar la adventicia para alcanzar el tejido perivascular en donde, asimismo, pueden ser aceptadas o destruidas.

Los fenómenos causales son los mismos esbozados a propósito del tumor principal.

Las células aceptadas comenzarán su crecimiento y tendrán su propio tiempo de duplicación tumoral, que en principio puede ser próximo al del tumor primitivo, pero no necesariamente debe serlo.

LOS SISTEMAS INMUNOLÓGICOS EN CANCEROLOGÍA

Un tumor maligno podría definirse esquemáticamente como un injer-

to espontáneo de un tejido ajeno al organismo que pretende desarrollarse y difundirse rebasando cualquier norma o ley biológica establecida, y cuyo huésped es consciente de su carácter extraño.

Este pone en juego más o menos eficazmente sus mecanismos de defensa inmunitaria.

Las etapas de la historia natural de una neoplasia, su comportamiento y su futuro, están íntimamente ligadas a esa relación huésped-tumor, y serán el resultado de oscilaciones de un equilibrio más o menos estable entre la agresión tumoral y la resistencia inmunológica del huésped.

Entre los elementos que concurren en esta defensa ocupan probablemente un lugar importante los fenómenos ligados al poder antigénico eventual de una lesión maligna.

Se admite que la célula tumoral contiene antígenos lo mismo que cualquier otro tipo de células, y entre ellos podemos considerar:

1. Antígenos de histocompatibilidad.
2. Antígenos de especie.
3. Antígenos de función y de órgano.

Si fuera posible conocer los antígenos tumorales específicos, es decir, aquellos que dan reacciones de rechazo en el «trasplante» del tejido neoplásico, sería factible elaborar un criterio terapéutico al respecto.

Sin embargo, por el momento to-

dos nuestros conocimientos al respecto son meramente experimentales.

Se ha llegado a la conclusión de que el antígeno tumoral químico da anticuerpos específicos e individuales, en tanto que el antígeno tumoral vírico da anticuerpos comunes.

Los antígenos de histocompatibilidad pueden estar ligados a la agresividad particular de un tumor, lo que explica su actuación incluso cuando el tumor es heterogéneo.

En lo referente a los antígenos de función o de órgano parece que se puede demostrar una pérdida de su nivel, lo que ocurriría paralelamente a su diferenciación.

Este último es uno de los fenómenos particulares de la cancerización y de la evolución de un cáncer confirmado.

Otra modificación de la antigenidad puede estar constituida por la pérdida de un antígeno de la célula normal.

Sin embargo, si admitimos la presencia de estos antígenos, se nos plantea inmediatamente el problema de por qué no son destruidos por el organismo sobre el que se desarrollan.

El cáncer actuaría aquí como un injerto heterogéneo que por tener sus antígenos particulares debería desencadenar una reacción de defensa del organismo que condujera a su destrucción inmediata.

No ocurriendo de este modo, es evidente que la transformación celular producida es capaz de burlar

la vigilancia inmunológica del organismo.

Sobre las causas de esta evasión no tenemos ninguna evidencia cierta, aunque se han aventurado diversas hipótesis, todas ellas con garantías a su favor, aunque ninguna definitivamente concluyente por el momento.

Entre las más interesantes podemos mencionar:

1. En toda enfermedad neoplásica aparece inmunodepresión. Si en vez de considerar que esta baja del nivel defensivo del individuo sea consecuencia de la agresión tumoral, consideramos la proposición a la inversa, podemos llegar a la conclusión de que la regla general sería la destrucción del tumor incipiente por los mecanismos de vigilancia inmunológica, y la enfermedad neoplásica se desarrollaría solamente en sujetos con pocas defensas, cuyas condiciones particulares les impidieran responder a la agresión elaborando los anticuerpos necesarios. Esta explicación podrá ser muy satisfactoria, al menos en principio, si conseguimos dilucidar el orden de prioridad en los elementos del binomio agresión tumoral - inmunodepresión.
2. El carácter antigénico de la agresión es muy débil en las etapas iniciales, con lo que el sistema inmunitario no responde en principio con la for-

mación de los anticuerpos suficientes para actuar con éxito contra la invasión.

3. El huésped del tejido neoforado no es específicamente reactivo.
4. El antígeno agresor se vierte en el tejido pericelular, con lo que puede escapar a la acción defensiva del organismo.
5. Se produce un fenómeno de modulación antigénica que protege al tejido invasor de la acción de los anticuerpos.
6. La presencia agresiva del antígeno queda cubierta y enmascarada ante el sistema defensivo inmunológico mediante un bloqueo con globulinas.
7. La invasión primitiva se produce en «santuarios inmunológicos» que resultan inaccesibles para las inmunoglobulinas defensoras.
8. Aparece una modificación genética de etiología desconocida.

Todas estas hipótesis tienen indudables fundamentos biológicos a favor, pero por ahora no disponemos de ninguna prueba científicamente definitiva que avale a una determinada por encima de las demás.

Es muy posible incluso que concurren a la vez varios de los factores enumerados, pero actualmente, repetimos, todo se reduce al terreno de la especulación empírica.

El papel defensivo del organismo se sitúa en primer lugar a nivel de

los ganglios tributarios del tumor: éstos son a menudo la localización de una reacción hiperplástica de los folículos o de un patrón reticulado o linfoide difuso.

El ganglio puede estar netamente hiperplásico y manifestarse clínicamente como metastásico.

Finalmente, la proliferación de células endoteliales es muy frecuente.

Conviene indagar lo que sucede a nivel de los ganglios. Se puede admitir que uno de los mecanismos probables está ligado al hecho de que los linfocitos serían inmunológicamente competentes respecto a las células malignas y capaces de destruirlas.

Recordaremos a este respecto el interesante experimento de Feldman (1967), quien en sus trabajos sobre injertos había constatado que los tumores experimentales del tipo SBL1, que normalmente no dan jamás metástasis ganglionares, sí lo hacían cuando eran injertados en animales tras irradiación total con finalidad expresa de disminuir su acción de defensa inmunitaria.

Esto probaría que las células malignas, aunque en condiciones normales no se desarrollaban, estaban, sin embargo, presentes, manifestándose a la primera oportunidad.

Esta es una interesante prueba experimental de la capacidad de los ganglios de reaccionar frente a las células extrañas que se les presentan.

De aquí se deduce la extraordinaria importancia que tiene el respeto

de las cadenas linfáticas, siempre que no se hallen contaminadas por células malignas, porque su intervención deberá tener gran influencia en la evolución posterior de la enfermedad, y a este fin deben orientarse las diversas posturas terapéuticas de elección.

ANTÍGENOS ASOCIADOS A LOS TUMORES

La idea de que el control de la enfermedad maligna pueda ser intervenido por unos factores específicamente de respuesta inmunológica nació de las observaciones sobre la regresión espontánea de los tumores, que no puede ser explicada de otro modo. Estos casos no son demasiado frecuentes, pero están perfectamente documentados y rigurosamente descritos.

Actualmente, nuestros conocimientos de inmunobiología y los avances en las técnicas de trasplante, nos han aportado pruebas en favor de que las respuestas inmunológicas pueden inhibir el crecimiento tumoral.

Ya en el año 1943 se había descrito (Gross) a partir de experimentos en laboratorio, que las células tumorales poseían unos «determinantes únicos» capaces de producir una respuesta inmunológica contra el crecimiento tumoral, y que no se hallaban en las células consideradas normales.

Muchos tumores presentan una capacidad inmunogénica que puede

relacionarse con determinantes antigénicos detectables en las células mediante anticuerpos o linfocitos inmunológicos. Generalmente cuanto mayor es la malignidad de las neoplasias más difícil es demostrar su antígeno asociado, a causa de su gran velocidad de síntesis y eliminación subsiguiente.

Ya nos hemos referido con algún detenimiento a la aparición de antígenos oncofetales y alteraciones de la expresión de la superficie celular, como cambios significativos a nivel de las membranas en las células malignas.

En enfermos con leucemia aguda se ha demostrado que los linfocitos tomados cuando la enfermedad está en remisión responden inmunológicamente mediante la transformación de blastos y la incorporación de timidina cuando se mezclan con células blastos autólogas tratadas con mitomicina, que habían sido tratadas con nitrógeno líquido o habían sido previamente irradiadas.

Estas experiencias permitieron indicar la presencia de un determinante antigénico sobre las células leucémicas blásticas, el cual falta en las normales, y que es de naturaleza inmunogénica.

La prueba serológica de los antígenos asociados con los tumores humanos no resulta tan convincente por su dificultad en sustanciarlos.

Son interesantes los experimentos de Metzger (1972) con monos obteniendo un suero bastante específico de células leucémicas del mismo ti-

po morfológico que el utilizado para inmunizar a los monos. Sin embargo, la extrapolación de resultados a nivel humano y, más aún, el obtener conclusiones válidas, resulta siempre muy arriesgado. Con todo es importante a nivel teórico y, caso de salir del terreno empírico, tendría unas aplicaciones terapéuticas muy valiosas.

Es discutible que estos determinantes sean verdaderamente específicos de los tumores, ya que muchas personas sanas poseen linfocitos dotados de una citotoxicidad contra las células tumorales, y también hay enfermos que presentan reacciones intensas ante tumores de tipo histológico diferente al suyo.

Se ha demostrado también que ciertas células leucémicas tienen capacidad de inducir la síntesis de DNA, la cual quizá no tenga que ver con la respuesta inmunológica, y además se ha descrito que algunos enfermos con afecciones malignas presentan una incidencia elevada de autoanticuerpos del tipo observado en enfermos con afecciones autoinmunológicas.

Todo ello nos conduce a pensar que podría considerarse quizá que algunas reacciones inmunológicas celulares demostrables contra los tumores representan una forma de autoinmunidad celular.

De todos modos, estos fenómenos están claramente asociados con la enfermedad maligna, y su estudio es importantísimo porque pueden proporcionar indicadores fundamen-

tales para el planteamiento terapéutico, aunque por el momento no estamos todavía en situación de extraer de esas consideraciones las premisas para un pronóstico riguroso de los enfermos que muestran ese tipo de respuesta inmunológica.

Asimismo es muy importante el estudio de la posible inmunidad antitumoral preexistente en los individuos sanos.

Un buen campo para el estudio de antígenos asociados a los tumores nos lo ofrecen los antígenos oncofetales, que se manifiestan en los tejidos fetales y malignos, y que por tanto en los tejidos adultos sanos podrían hallarse reprimidos.

Se ha podido valorar radioinmunológicamente el antígeno carcinoembrionario del colon, que aparece en los enfermos de carcinoma de colon. Sin embargo, también se halla presente en los cánceres de pulmón y vejiga, y asimismo en la colitis ulcerosa, que no es una enfermedad tumoral.

Ante estas observaciones, el estudio de relaciones y dependencias se hace profundamente complicado y no nos permite llegar a conclusiones válidas.

Con todo, se han demostrado unos niveles muy elevados de antígeno correlativamente en cierto grado con la diseminación del tumor, y su persistencia a niveles postoperatorios cada vez mayores son indicaciones útiles de metástasis.

La alfa - fetoproteína es otro ejemplo de un antígeno oncofetal, pro-

ducido por el hígado fetal, que se objetiva a niveles elevados en enfermos con carcinoma hepatocelular y tumores testiculares primitivos.

Otro producto de las células tumorales que puede presentar un interés en el estudio clínico y terapéutico de las enfermedades neoplásicas es la llamada proteína básica cancerosa. La reacción de esta sustancia con linfocitos procedentes de enfermos cancerosos produce la liberación de un factor soluble que frena el movimiento de los macrófagos en un campo electromagnético.

Esta propiedad ha sido propuesta por algunos autores como selección de malignidad, aunque en la práctica no puede servir de criterio seguro ya que existe la posibilidad de positivos falsos por la analogía química de la proteína básica cancerosa con otros productos.

Con todo, el hecho de que muestren una reactividad inmunológica los enfermos que padecen o han padecido un cáncer, y el fenómeno biológico en sí, puede orientarse hacia un mejor conocimiento de la oncogenia.

Se ha estudiado también con especial interés la frecuencia del antígeno linfocítico humano grupo A (HL - A), antígeno principal del trasplante en el hombre, en enfermos con malignidades diversas.

Aunque la significación de los resultados no está muy bien aclarada, parece desprenderse que el aumento de HL - A es claramente manifies-

to en los supervivientes a largo plazo.

Esto sugeriría que el HL - A puede estar asociado con un factor de resistencia, lo cual tendrá una importancia capital a la hora de establecer un pronóstico.

REACCIÓN VITAL DEL ESTROMA

Otra acción defensiva del organismo que debemos tener en cuenta es la del tejido conjuntivo. Esta puede considerarse indirecta, pero resulta extraordinariamente efectiva. En los cánceres fácilmente accesibles a la biopsia, como piel amígdala palatina, lengua y especialmente matriz, observamos que, tras ser sometidos a irradiación, desaparecen las mitosis y el número de células malignas en reposo se ha reducido, con el correspondiente aumento de células degeneradas no viables conduciendo a una mejoría o curación en ciertos casos.

Esta reacción, que fue estudiada por Glücksmann, Transley y Wilson por primera vez, y que ellos atribuyeron al valor canceridida de las radiaciones, se ha demostrado posteriormente que es potenciada por la contribución del tejido conjuntivo peritumoral.

Esta sensibilidad que muestra el tejido conjuntivo frente a la agresión del epitelio anormal no es dañada por las dosis terapéuticas de las radiaciones, y actúa de tal manera que según van necrosándose y desapareciendo las células cancerosas, las células conjuntivas van ocu-

pando su lugar y con esta «contrainvasión» contribuyen eficazmente a la cicatrización de las lesiones.

En ocasiones el tejido conjuntivo engloba restos celulares neoplásicos y representa una verdadera oposición al crecimiento y propagación de la masa tumoral.

Esta tendencia clínica e histológica del tejido conjuntivo, que conocemos por reacción vital del estroma, no es consecuencia directa de las radiaciones. Parece ser que se presenta siempre, al menos en los cánceres epiteliales del tipo de los mencionados al principio de este apartado, y el papel de la irradiación es simplemente el de reducir la vitalidad y proliferación del tejido invasor canceroso, con lo que pone entonces más de manifiesto la reacción propia del tejido conjuntivo.

ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA

Hemos descrito hasta aquí la agresión tumoral en su génesis, patogenia y evolución expansiva, estudiando las alteraciones morfológicas y fisiológicas a nivel celular que podemos considerar más o menos propias de la afección neoplásica.

Es fundamental la reacción del organismo manifestada a nivel inmunológico por radicar aquí la barrera defensiva natural de que disponemos para actuar contra las invasiones de células o tejidos extraños. Nos hemos referido también a la

reacción particular del tejido conjuntivo. Pero asimismo es igualmente importante considerar la reacción generalizada ante esta agregación que manifiesta el organismo a nivel metabólico.

Es verdaderamente complejo sintetizar la génesis y el curso de los desequilibrios hidroelectrolíticos que padecen los enfermos neoplásicos.

En general, y sobre todo en los casos más avanzados, observamos el fallo de las suprarrenales y su complejo hipotálamo - hipofisario, que puede instaurarse bruscamente o aparecer en forma progresiva.

En pacientes clínicamente avanzados observamos corrientemente una tendencia a la retención salina, que puede ser discreta en algunos casos pero es persistente, por lo que conducirá en un plazo más o menos largo a una deshidratación intracelular.

En plena crisis del proceso maligno esta situación se complica notablemente, puesto que se produce una importante invasión plasmática de productos provenientes de la lisis celular, particularmente polipéptidos y potasio.

Considerando además la anemia progresiva, si asociamos el descenso notable de la función respiratoria (que no es nada infrecuente) observamos entonces que se han invertido los términos de nuestro planteamiento inicial, y nos hallamos ante una hiperhidratación celular, junto a la hipertonia plasmática con hipovolemia (hemoconcentración).

Cuando el desequilibrio acuoso-electrolítico sobrepasa la capacidad de adaptación y regulación del organismo, determina a su vez un desequilibrio ácido-base. Esta complicación reviste suma gravedad porque va asociada además con alteraciones de la función respiratoria y renal.

En los pacientes de edad avanzada es frecuente constatar un cuadro de alcalosis con hipertonía plasmática (hemoconcentración paradójica), que se convierte casi bruscamente en una hemodilución con una electrolitemia normal o más bien escasa al llegar a una fase avanzada. Este cuadro clínico deriva hacia una acidosis al llegar a la fase terminal.

En los pacientes afectos de tumores de crecimiento rápido tiene gran importancia el estudio del contenido plasmático de potasio. La llegada masiva de potasio liberado por histólisis al compartimiento intravascular debe compensarse por la excreción renal, lo que se traduce en un aumento de la eliminación de agua y, por tanto, una mayor diuresis.

Ante estos cuadros no es preciso resaltar que debe ser tenido muy en cuenta el estado de los órganos de excreción, particularmente los riñones.

No es raro encontrarnos con una lesión nefrótica tubular que afecta extraordinariamente a la evolución clínica, atribuible a los trastornos del equilibrio acuoso.

Esta complicación es particularmente frecuente en los leucémicos agudos y crónicos; quizá se halla más difuminada en otros enfermos neoplásicos, pero hay que tener presente que en los cancerosos graves existe una condición patógena muy notable debida a la isquemia por hipovolemia y anoxia, por anemia o alteración mecánica compresiva de las vías respiratorias, y que además se ve potenciada por la aparición de complicaciones hemorrágicas.

En la instauración de la lesión nefrótica intervienen el colapso vascular y la minimización de la hematosis, y el proceso puede verse extraordinariamente agravado por el propio síndrome de impregnación tóxica por histólisis.

Los desequilibrios acuoso-electrolíticos constituyen el factor que en fases avanzadas pone de manifiesto la complicación renal, y contribuye a su agravación.

Debe también considerarse la posible invasión pelviana por masas hiperplásicas, ya que la compresión ureteral y su consecuencia mecánica, la ureterohidronefrosis, pueden determinar un proceso sobreañadido de nefritis intersticial.

En los enfermos que presentan una nefrosis tubular se comprende la importancia de una cuidadosa terapéutica sustitutiva de fluidos, ya que la menor imprevisión en este aspecto puede acarrear una brusca hiperhidratación intracelular que sería totalmente indeseable.

En el proceso evolutivo de la com-

plicación humoral en los pacientes neoplásicos se conjugan tres factores igualmente graves:

1. Fenómenos de histolisis.
2. Desfonde hipófiso - corticosuprarrenal.

Observamos aquí una grave alteración humoral y, sobre todo, hemodinámica.

3. Colapso, sobrevenido en las fases posteriores de complicación clínica al establecerse una deshidratación hipotónica agravada por un marcado descenso del índice refractométrico.

En estas condiciones se potencia el proceso de histolisis y se instaura un cuadro de uremia motivada por la falta de sal, que más propiamente podríamos llamar uremia por hipotonía plásmática.

Las pérdidas hidroelectrolíticas por vía digestiva y sudoración son factores coadyuvantes y tienen su trascendencia, pero en el caso que nos ocupa no revisten ningún carácter particular.

En cambio tiene un gran interés el estudio de los trastornos de la hematosi. Estos conducirán en último término a importantes complicaciones homeoestáticas y hemodinámicas.

Recordemos que una anoxia a nivel de los tejidos debida a una hematosi insuficiente debe condicionar una intoxicación acuosa intracelular y, de persistir la causa, llevará a una ulterior deshidratación global. La disnea del neoplásico con

anemia progresiva determina una importante pérdida acuosa del compartimiento plasmático que destaca más la hiperhidratación intracelular por anoxia latente.

Anteriormente nos hemos referido a la frecuente aparición de alcalosis en los enfermos neoplásicos graves. Esta hipercapnia, combinada con la anoxia, determina un grave proceso de asfixia celular.

A propósito de las condiciones fisiopatológicas de la afección cancerosa hemos de tener siempre presente el proceso de intoxicación progresiva por la histolisis tumoral.

Es evidente que toda neoplasia condiciona una mayor o menor invasión plasmática de sus productos de lisis. Los productos de la autohistolisis tumoral sólo deben permanecer temporalmente en el torrente circulatorio, y debidamente metabolizados deben ser eliminados a través de las vías excretoras naturales. Por esta razón, la existencia de lesiones nefróticas se ve gravemente complicada por la sobrecarga debida a estos productos de lisis tumoral, tal como indicábamos al referirnos a aquéllas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD NEOPLÁSICA

La consecuencia de las alteraciones a nivel celular se proyecta a nivel orgánico en unas manifestaciones clínicas que podríamos clasificar así:

1. Manifestaciones locales debidas al crecimiento del tumor primario.
2. Manifestaciones regionales debidas a la propagación del tumor hacia las estructuras vecinas.
3. Manifestaciones debidas a las metástasis diseminadas.
4. Manifestaciones sistémicas generales no relacionadas directamente con la localización e histología del tumor.

Esta sintomatología se presenta gradualmente en el tiempo, dejado el cáncer a su evolución, a veces muy lenta de una fase a otra, a veces al contrario, pero siempre condicionada por la histología del tumor y su comportamiento biológico.

Las manifestaciones locales y regionales están íntimamente relacionadas con la localización, tamaño y carácter invasivo de la neoplasia, en cada caso concreto.

Las manifestaciones clínicas debidas a la existencia de diseminación metastásica varían en conjunto según la localización de las mismas.

Las metástasis de localización visceral determinan en general un pronóstico infausto a corto plazo, sobre todo aquellas que se asientan en tejidos nobles y órganos indispensables para la vida, como cerebro e hígado.

Las metástasis de localización ósea son compatibles con la vida durante períodos de tiempo mucho más di-

latados, pero dan origen a algias de intensidad variable, a veces insoponible, impotencia funcional, fracturas espontáneas, aisladas o múltiples, de problemática recuperación.

A nivel general del organismo aparecen una serie de complicaciones comunes a toda afección neoplásica en estado avanzado que se traducen en la clínica por un cuadro de síntomas y signos típicos, tales como astenia, anorexia, pérdida de peso, alteraciones hematológicas, etc.

Su aparición e intensidad pueden ser variables de unos casos a otros, y en las fases terminales de la enfermedad conducen al estado conocido como caquexia cancerosa.

Este cuadro general, verdadero síndrome de intoxicación, es debido a la progresiva invasión del organismo por los productos tóxicos procedentes de la lisis tumoral, el derrumbamiento de los mecanismos inmunológicos defensivos, el deterioro progresivo de los sistemas excretores y las importantes alteraciones metabólicas que todo ello comporta, a las ya nos hemos referido.

En estos dos apartados hemos expuesto las manifestaciones metabólicas y clínicas de la enfermedad neoplásica en forma muy breve y escueta, ya que el tema que nos ocupa son las reacciones propiamente defensivas del organismo, pero consideramos que es imposible estudiar éstas sin hacer una referencia, aunque simple, a aquéllas, ya que unas y otras se hallan claramente interrelacionadas.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

El cáncer adquiere cada día mayor importancia por la constatación de su frecuencia y alta mortalidad. Estos dos factores son, sin duda, los que estimulan el trabajo de muchos cirujanos, radiólogos y quimioterapeutas de tal forma que el cáncer se convierte en protagonista de la terapéutica actual. Esta proliferación de técnicas y trabajos origina sin duda grandes avances, pero las tendencias divergentes en el plano terapéutico han dado lugar a una desorientación en un amplio sector médico que si pretende seguir las últimas corrientes se ve obligado a un replanteamiento continuo en sus conceptos de actuación, ya que las ideas clásicamente consideradas básicas se ven modificadas por los incesantes estudios teóricos y experiencias de laboratorio, y los resultados y estadísticas que se inferen de los trabajos clínicos orientan con fundadas razones en favor de terapéuticas muy distintas.

En general, las grandes exéresis quirúrgicas casi indispensables hasta hace pocos años, consideramos actualmente que no benefician la marcha de la curación neoplásica, puesto que merman extraordinariamente las capacidades de reacción y defensa natural del organismo ante la agresión, habiendo pasado a ser la cirugía mucho más selectiva.

Análogamente la irradiación se refiere en la actualidad a campos concretos y circunscritos, depositando

una carga energética suficiente en el tumor sin perjudicar el tejido conectivo circundante, tanto para aprovechar la acción bloqueante antiinvasiva representada por la reacción vital del estroma, como para mantener inalterados, o lo mejor conservados posible, los mecanismos inmunológicos naturales imprescindibles para la reparación y lucha ante la agresión neoplásica.

Esta nueva orientación y revaloración de la radioterapia ha sido posible en época reciente gracias a la utilización de las técnicas de super-voltaje con telegammaterapia, acelerador lineal y betatrón.

Los resultados clínicos de la terapéutica antineoplásica con radiaciones de alta energía se caracterizan en lo fundamental porque siempre son aplicables dosis suficientes a focos tumorales grandes y de localización profunda, siendo la tolerancia a nivel local mucho más amplia, hasta el punto de que aun la piel preirradiada no representa una contraindicación formal.

Por la calidad congruente del haz de radiaciones, la ausencia de látero y retrodispersión y las mínimas diferencias de absorción en las diferentes clases de tejido, podemos obtener elevadas dosis tumorales que garantizan una resección más eficaz cualitativa y cuantitativamente con una distribución homogénea y una mínima dosis integral.

La alta energía nos ha abierto la posibilidad de disponer a un tiempo de radiaciones electromagnéticas ul-

traduras ideales para una terapia profunda y de electrones acelerados idóneos para una terapia superficial y semiprofunda.

La dosis profunda relativa entre 90 % y 100 % hasta la mitad del alcance de los electrones y la caída total de la dosis al final de éste permiten una irradiación homogénea del foco tumoral hasta la periferia posterior y conservación total de los tejidos subyacentes por ser reducida la dosis integral. Debe resaltarse también los extraordinarios resultados de la Terapéutica Física en determinadas localizaciones tumorales asociando la aplicación intracavitaria de radium con la irradiación externa de alta energía.

Paralelamente al replanteamiento de estas terapéuticas tradicionales ha venido desarrollándose en los últimos decenios la quimioterapia como tratamiento antineoplástico, iniciada en 1942 con la aplicación de las mostazas nitrogenadas para la reducción del tamaño de los tumores, según las experiencias de Gillman.

La acción citostática de determinados compuestos químicos llamó la atención sobre sus posibilidades ante el cáncer. Los primeros pasos de la nueva terapéutica se fueron desarrollando sobre bases teóricas y empíricas y, como cabe suponer, los resultados fueron modestos en principio, siendo también el efecto inmunosupresor una de las mayores preocupaciones con que se encontraron los primeros experimentadores.

El tiempo y la experiencia han ido racionalizando las indicaciones y pautas quimioterápicas, y en los últimos años la quimioterapia antineoplástica no sólo ha adquirido carta de naturaleza por derecho propio, sino que además se ha convertido en otro de los pilares fundamentales del tratamiento del cáncer.

Las respuestas más brillantes en cuanto a eficacia de los tratamientos se han encontrado en el campo de las hemopatías malignas, concretamente en las leucemias agudas, pero en los tumores llamados sólidos se investigan también todas las posibilidades.

La mayor eficacia de esta terapéutica depende fundamentalmente del planteamiento previo en la administración de productos citostáticos, para el que deben tenerse en cuenta los aspectos fundamentales relativos a la dosificación y relativos a la cinética celular, ambos en íntima relación con el índice terapéutico.

La administración de hormonas en la terapéutica del cáncer no es reciente, pero la sistematización actual de las pautas de tratamiento ha permitido valorar estadísticamente sus posibilidades.

Las distintas modalidades de terapia hormonal, si bien no pueden considerarse eficaces en cuanto a curación radical, han demostrado ser un tratamiento paliativo muy útil ante los cánceres hormonodependientes.

Pero en la actualidad las distintas opciones terapéuticas que hemos

comentado no se conciben ya como etapas aisladas e independientes, sino que un tratamiento antineoplásico se plantea mediante el empleo dinámico y combinado de las distintas terapéuticas, orientado según la localización, histología, carácter invasivo y mecanismos de diseminación de cada tipo de tumor.

Si los tumores malignos se regieran según la concepción clásica huesped-tumor el problema que nos plantean se reduciría simplemente a aplicar las terapéuticas más adecuadas para la enucleación del tumor o la destrucción total de las células malignas, pero la experiencia nos demuestra que la situación no es tan simple, ni siquiera en estadios muy precoces.

Se ha comprobado que la colaboración activa de los mecanismos de defensa del organismo desempeña un papel fundamental, sin la cual todas nuestras acciones terapéuticas están abocadas al fracaso a largo plazo.

Este común denominador que envuelve la problemática del tratamiento efectivo del cáncer es la inmunología, y nuestra terapéutica será tanto más efectiva cuanto más se la respete o se contribuya a potenciarla o sustituirla cuando ha fallado.

El análisis microscópico completo de los ganglios linfáticos satélites del tumor conduce a deducciones terapéuticas muy importantes para el pronóstico de la enfermedad y el porvenir del enfermo, indepen-

dientemente de la difusión metastásica.

La confirmación de la invasión de los ganglios linfáticos es fundamental para el desarrollo del tratamiento, puesto que la inmunidad local que el organismo defiende frente al tumor es primordial para la ulterior curación de la enfermedad.

El sistema defensivo aquí representado puede considerarse el verdadero baluarte del organismo sano frente a la invasión, y por tanto debe ser protegido a todo trance sea cual sea la opción terapéutica inicial que adoptemos.

El planteamiento debe ser muy distinto cuando se evidencia la invasión neoplásica de los ganglios adyacentes: en ese caso no podemos evitar la esterilización neoplásica total, ya que se han roto las barreras defensivas naturales del organismo.

Resumiendo, estas ideas podemos llegar a las siguientes conclusiones:

1. Cuando tenemos la certeza clínica de que los territorios ganglionares están respetados y constituirán por tanto un mecanismo de defensa inmunológica frente a la agresión, colaborando a nuestra pauta terapéutica, debemos respetarlas y actuar rápidamente a nivel local, esperando la respuesta del organismo.
2. Cuando la clínica, la exploración linfográfica y el examen anatomopatológico nos

demuestran la invasión del sistema linfático debe procederse a una acción total.

En estos casos, puesto que se han perdido ya los recursos inmunológicos naturales del organismo para la lucha contra la agresión neoplásica, se impone actuar por vía médica restableciendo al organismo la inmunidad perdida.

Los constantes descubrimientos y avances en oncología clínica nos van obligando a una serie de replanteamientos en los postulados de nuestra actuación contra la enfermedad neoplásica. En la actualidad nuestra conducta terapéutica entendemos que debe ser orientada fundamentalmente a reducir la agresividad antígenoica.

Los nuevas medidas terapéuticas no radicales que tienden a conservar las defensas naturales han ofrecido buenos resultados, sobre todo en los primeros estadios de la invasión maligna, pero los índices de curabilidad general no ofrecen por el momento variaciones realmente considerables.

Sin embargo, los estudios de laboratorio, la experiencia general en clínica y los resultados considerados individualmente nos conducen indiscutiblemente a considerar las posibilidades de la inmunología como un campo aún inexplorado en el que a no dudar hallaremos los más fecundos resultados cuando consigamos profundizar lo necesario.

Es evidente que la aplicación racional de una inmunoterapia ante

las neoplasias dependerá fundamentalmente de un conocimiento más concreto de la índole de los antígenos tumoroespecíficos de cada especie y de los métodos para acrecentar la respuesta inmune frente a estos antígenos.

El nivel actual de nuestras experiencias es aún limitado; la inmunidad contra el cáncer es más relativa que absoluta y si bien las defensas naturales se muestran capaces de destruir por sus solos medios un número determinado de células malignas la mayoría de los tumores, cuando hacen su aparición clínica, ya han sobrepasado los límites de las defensas del organismo. Por consiguiente es improbable que una inmunoterapia pueda por sí sola potenciar las defensas naturales hasta el extremo de producir una regresión irreversible en una enfermedad avanzada, sin embargo parece ser el coadyuvante más lógico para la erradicación de las manifestaciones de malignidad a nivel microscópico tras los tratamientos clásicos.

En principio se creyó que la inmunoterapia acabaría radicalmente con toda manifestación subclínica de la enfermedad que pudiera conducir a una recidiva, sin embargo la experiencia ha demostrado que en el hombre la respuesta inmune contra el cáncer es solamente cancerostática y aún no siempre, ya que se han descrito recidivas muy tardías.

Pero, no es menos cierto que las solas defensas naturales del organismo han sido capaces de producir

remisiones completas y permanentes en casos aislados, desde luego, pero suficientes para ilustrar la existencia del fenómeno.

Ello nos sugiere que la respuesta inmune es capaz de producir la regresión del cáncer diseminado si los antígenos tumoroespecíficos están en concentración suficiente. El avance de nuestro conocimiento de los mecanismos inmunológicos nos permitirá llegar a un concepto claro de esas situaciones clínicas, lo que conllevará con el tiempo que la inmunoterapia pueda ser realmente el tratamiento de elección en esas situaciones.

Los dos problemas fundamentales que se plantea hoy día la investigación inmunológica aplicada al estudio y tratamiento de las enfermedades malignas son esquemáticamente dos:

1. La relevancia de los datos recogidos en los animales de experimentación.

Los antígenos humanos putativamente considerados de origen tumoral muestran sospechosas diferencias respecto de los encontrados en animales de laboratorio. Los datos clínicos de que disponemos sugieren que los cánceres humanos son muy distintos biológicamente a éstos, o lo que se presenta como antígenos tumoroespecíficos en el hombre en realidad no lo son.

2. La diversidad de explicaciones

que pueden invocarse para interpretar los datos clínicos preliminares de que disponemos.

En resumen, consideramos que es preciso saber mucho más sobre los procesos inmunológicos fundamentales en el hombre, y además sobre los procesos específicos relacionados con las neoplasias malignas.

A partir de esas bases fundamentales podemos esperar el desarrollo de una inmunoterapia antitumoral rigurosamente científica a la que cabe augurar un futuro de extraordinaria trascendencia.

Pero lo que de todo lo expuesto sí se infiere ya hoy día sin lugar a dudas es el relevante papel protagonista que han adoptado los criterios inmunológicos en el planteamiento de cualquier cuestión en Oncología.

La consecuencia más importante de todo ello es nuestro firme convencimiento de que el triunfo final sobre la enfermedad tumoral maligna, sea cual sea la orientación terapéutica seguida, sólo podrá venir dado a través y con la participación activa de los sistemas inmunológicos naturales de defensa del organismo y la reacción vital del estroma en los tejidos conectivos.

El respeto, conservación y potenciación de estos mecanismos de reacción natural ante la agresión neoplásica es nuestra preocupación central actualmente, y a este fin deben tender todos nuestros esfuerzos en la investigación, la práctica clínica diaria y la terapéutica.