Aspectos inmunológicos de las enfermedades malignas

Dr. Jorge Vildósola San Martín*

En los últimos años se ha despertado gran interés en los aspectos inmunológicos de las enfermedades malignas. La literatura pertinente ha crecido en forma exponencial desde 1970 hasta la fecha, tanto en el aspecto experimental como en terreno clínico (1).

La sospecha de que los organismos vivos intentan de alguna manera defenderse de un proceso maligno ha encontrado apoyo en numerosos hechos experimentales y clínicos (2). En la tabla Nº 1 se resumen algunas evidencias clínicas de probable reacción inmunológica a los tumores malignos.

Tabla Nº 1

EVIDENCIAS CLÍNICAS DE REACCIÓN INMUNOLÓGICA EN LOS TUMORES HUMANOS

1. Incidencia por edades.
2. Sobrevida prolongada espontánea.
3. Mayor sobrevida en pacientes con defensa antitumoral demostrada.
4. Regresión espontánea.
5. Regresión de metástasis.
6. Estudio postmortem.
7. Evidencia histológica.
8. Respuesta a la quimioterapia.
9. Crecimiento irregular en distintos sitios.
10. Mayor frecuencia de tumores en estados de inmunodeficiencia (Congénita o adquirida).

En primer lugar, tenemos la incidencia por edades de los diversos tumores malignos. La mayor frecuencia en las personas de mayor

edad, estaría en relación con la disminución de las defensas inmunológicas generales del ser humano que se comprueban en las etapas tardías de la vida, a lo cual no sería ajeno la progresiva atrofia del sistema linfático con la edad. Claro está que también podrían invocarse otras razones, tal como la mayor exposición a agentes cancerígenos tanto en calidad como en tiempo.

La variabilidad de la sobrevida de pacientes con un mismo tipo de tumor, también hablaría en favor de una mayor o menor efectividad de los mecanismos inmunológicos capaces de controlar una malignidad. No es excepcional la observación de tumores cuyo crecimiento se detiene por períodos prolongados.

Otra observación que viene en apoyo de la importancia de los mecanismos inmunológicos en la defensa antitumoral es la siguiente: si los pacientes demuestran inmunodeficiencia, medida por su inhabilidad para adquirir sensibilidad cutánea al dinitroclorobenceno, los tumores crecen más rápidamente que en los pacientes que no exhiben tal deficiencia (3).

La regresión espontánea demostrada en algunos tumores, tal como el neuroblastoma de la infancia, apoya fuertemente el control inmunológico del crecimiento tumoral (4), aunque esta no es la única razón que podría invocarse. El agotamiento intrínseco de la capacidad proliferativa (madurativa o no madurativa) es otra posibilidad que hay que tomar en cuenta.

La regresión de algunas metástasis después de la extirpación del tumor primitivo no es

*Departamento de Pediatría. Hospital Roberto del Río.

rara, y este hecho estaría en relación con la aparición y/o incremento de los factores desbloqueadores que sigue a la extirpación del tumor principal. Este cambio en la situación inmunológica del paciente, de un estado de "progresión" a uno de "regresión", sería responsable de las regresiones de las metástasis después de la eliminación del tumor primitivo (5).

El estudio postmórtem de pacientes ha revelado la existencia de una mayor proporción de tumores (la mayoría microscópicos) que su incidencia clínica. Por ejemplo, el neuroblastoma, presenta una prevalencia necrótica unas 40 veces más alta que su incidencia clínica. Esto indicaría que normalmente se desarrollan y regresan tumores con más frecuencia que los que progresan hacia la detección clínica. Hallazgos similares se han comprobado para el carcinoma tiroideo y el carcinoma prostático (5).

Desde el campo de la histopatología viene una observación que apoyaría la tesis de un control inmune de los tumores. Se ha comprobado que aquellos neoplasmas que tienen marcada infiltración linfocitaria, sobreviven mayor tiempo y progresan en forma más lenta (6).

Otro hecho que apoyaría la importancia de los factores inmunológicos frente a los

tumores malignos reside en la observación del comportamiento del linfoma de Burkitt y el coriocarcinoma frente a la quimioterapia (5). En estos casos, basta el empleo de un solo agente quimioterápico y a dosis convencionales, para producir desaparición dramática del tumor. Se cree que las defensas del huésped eliminarían dichos tumores, con la ayuda de una quimioterapia a todas luces insuficiente para controlar por sí sola un tumor maligno.

El crecimiento irregular de distintos depósitos de células malignas con regresión de algunos de ellos a la par del crecimiento de otros, hablaría en favor de procesos locales de inmunidad anticáncer cuyo establecimiento es imperfectamente conocido (5).

Por último, la mayor incidencia de tumores malignos en pacientes con inmunodeficiencia, ya sea ésta congénita o adquirida, es probablemente el mejor argumento para pensar en una estrecha relación entre cáncer y autoinmunidad (7).

En la tabla Nº 2 vemos una lista de síndromes, que tienen deficiencia inmunológica primaria. En todos ellos la frecuencia de tumores sobrepasa en mucho la frecuencia de tumores en la población general igual que en la inmunodeficiencia iatrogénica provocada por la quimioterapia anticancerosa y los inmunosupresores de trasplantes y enfermedades

Tabla Nº 2

TIPOS DE MALIGNIDADES REPORTADAS EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Síndrome	Defecto*		Epi- telial	Linfo- reticular	Porcentajes			Total casos
	LB	LT			Leu- cemia	Mesen- quima	S.N.C.	
Wiskott-Aldrich	X	X	0	81	9	5	5	21
Inmunodeficiencia cong. ligada al sexo	X		0	16	67	0	16	6
Inmunodeficiencia combinada sistémica	X	X	0	57	43	0	0	7
Ataxia-telangectasia	X	X	11	65	16	4	4	46
Inmunodeficiencia variable común	X	X	38	41	14	3	3	34
Deficiencia en IgA	X		75	25	0	0	0	4
TOTAL			18%	57%	17,5%	3,5%	4%	118 casos

*LB: linfocito B.

LT: Linfocito T

autoinmunes (8, 9). A este respecto conviene recordar el hecho de que muchos agentes cancerígenos tales como agentes químicos (metilcolantreno) y diversos virus oncogénicos son a la vez inmunosupresores a la par de oncogénicos (10, 11).

En torno a este tema y en enfermedades en las que se ha aclarado el factor en deficiencia se han comprobado hechos curiosos y relevantes: En la agammaglobulinemia ligada al sexo (Tipo Bruton) con deficiencia en linfocitos B (déficit en la formación de anticuerpos inmunoglobulínicos) la mayor incidencia es de tumores tipo linfoma-leucemia, no observándose tumores epiteliales. En la deficiencia de IgA (inmunoglobulina esencial para la defensa de las mucosas de los tractos respiratorio y gastrointestinal), predominan las malignidades epiteliales de estos sistemas, sin que se observe leucemia y mesenquimomas. En las deficiencias combinadas, de linfocitos B y T, se observan tanto epitelomas malignos como tumores linforreticulares y leucemias, con porcentajes variables según el síndrome de que se trate (escasos epitelomas en el Wiskott-Aldrich y en la inmunodeficiencia combinada sistémica severa; alto porcentaje en la ataxia telangectasia y en la inmunodeficiencia variable común). La inmunodeficiencia en linfocitos T pura, se caracteriza por la escasa supervivencia de los pacientes por lo que no es corriente que se pesquisen tumores malignos.

Uno de los grandes problemas en oncología radica en el conocimiento imperfecto del comportamiento fisiopatológico de las células tumorales. En la Fig. Nº 1 vemos consignados

algunos hechos relevantes en torno a la evolución y metabolismo de una célula neoplásica. Se debe destacar que la célula cancerosa posee antígenos propios tanto de superficie (en la membrana celular) como en el citoplasma y núcleo. Son estos antígenos propios los que provocan una respuesta inmune en el huésped, la que en la mayor parte de los casos es sorteada y sobrepasada por la actividad neoplásica. En la actividad secretoria paranormal se deben consignar también, aparte de las sustancias con actividad metabólica y hormo-símil, la actividad vasoformadora incitada por el tumor y la secreción de los antígenos en el medio circundante y a los humores generales del huésped. En el rubro del metabolismo especial se pone énfasis en uno de los problemas más desesperantes desde el punto de vista terapéutico, ya que la extrema variabilidad de él, permite a la célula maligna resistir la acción de los agentes quimioterapéuticos (Resistencia medicamentosa).

La presencia de antígenos en la célula maligna es esencial, como ya se expresó, para la provocación de una respuesta inmunitaria del huésped. Parece razonable inferir que aquellas células neoplásicas con escaso poder inmunogénico tienen mayor posibilidad de sobrevivir y progresar hasta matar al enfermo. El hecho de que los antígenos puedan ser secretados al medio circundante permite al organismo crear defensas inmunológicas al tumor, pero por otro lado, los antígenos solubles antagonizan dichas defensas, bloqueando las acciones inmunes tanto celulares como humorales. Del equilibrio o desequilibrio de esta interrelación dependerá la progresión o la regresión de un tumor maligno.

En la tabla Nº 3 se consignan algunas de las variedades de antígenos que pueden poseer las células cancerosas.

Como puede observarse, son múltiples las variedades de antígenos que poseen los tumores, entre los cuales figuran también los que tienen las células normales, tales como los antígenos de histocompatibilidad que se ponen en evidencia por medio de trasplantes.

Los antígenos onco-fetales son principalmente de tres tipos: 1). Antígeno carcino-embrionario (CEA), 2). Las fetoproteínas (Alfa,

Figura No. 1

Tabla Nº 3
ANTIGENOS EN CELULAS TUMORALES

1. *Antígenos de histocompatibilidad.*
(HL-A, Transplante).
2. *Antígenos onco-fetales*
 - a. Carcino-embriionario (CEA).
 - b. Feto-proteínas: alfa-fetoproteína.
gamma-fetoproteína.
alfa-2-H-fetoproteína.
beta-5-fetoproteína.
sulfo-glico-proteína fetal.
 - c. Fosfatasa alcalina placentaria.
3. *Antígenos inducidos por virus*
 - a. Linfoma de Burkitt.
 - b. Carcinoma nasofaríngeo.
(p. ej.: Antígeno de membrana (MA); antígeno capsular vírico (VCA); antígeno temprano (EA); antígeno soluble (SA).
4. *Antígenos de origen indeterminado*
(Específicos, inducidos por virus, inducción química).
 - a. Melanoma.
 - b. Neuroblastoma.
 - c. Encéfalo.
 - d. Tracto urinario (dif. de CEA).
 - e. Cáncer mamario.
 - f. Leucemia-Linfoma.
 - g. Sarcomas.
5. *Cripto-antígenos*
En la membrana celular, expuestos en la destrucción parcial de la membrana.
6. *Antígenos específicos de tumor (TSA)*
Neo-antígenos?

beta, gamma, alfa-2 y sulfoglicoproteína) y 3). Fosfatasa alcalina tipo placentario. Todos estos antígenos son de muy buena tolerancia ya que excepcionalmente forman anticuerpos (12). Se argumenta que su presencia se debe a un proceso de desdiferenciación celular hacia etapas embrionarias de la vida que sufren las células neoplásicas. La comprobación de su presencia serviría sobre todo como un medio de diagnóstico y de seguimiento evolutivo (3). No son exclusivos de procesos malignos ya que también se les encuentra en proceso inflamatorios crónicos del tubo digestivo y del aparato respiratorio (13).

Los antígenos inducidos por virus son cono-

cidos e importantes en dos procesos cancerosos: el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo, en cuyas células se encuentran antígenos virales (de la variedad herpes) y neoantígenos originados por el virus (14).

En el cuarto rubro tenemos los antígenos de origen indeterminado. Algunos autores piensan que son específicos de tumor (neoantígenos verdaderos) y otros, que estarían estrechamente relacionados con algún tipo de virus oncogénico. Tal sería el caso de los sarcomas de origen mesenquimático, de los neuroblastomas, de leucemias y linfomas, etc. (13).

Los criptoantígenos serían aquéllos localizados profundamente en la membrana celular y que se pondrían en evidencia cuando la pared celular es parcialmente digerida por la acción de enzimas (por ej. neuraminidasa). Su exteriorización permitiría al huésped reaccionar vigorosamente en forma inmunológica al tumor, lo cual ha encontrado apoyo en hechos experimentales (15).

Los antígenos específicos de tumor (neoantígenos verdaderos) corresponderían según algunos autores, a los mismos tabulados como de origen indeterminado, y aunque en última instancia pudieran deberse a la acción de agentes oncogénicos como virus o/y sustancias químicas, su presencia le da a las células neoplásicas, el carácter de células "diferentes" de las células normales.

¿Cuáles serían los mecanismos inmunológicos de destrucción de células tumorales?

Estos serían de varios tipos (Tabla Nº 4):

Tabla Nº 4

MECANISMOS DE DESTRUCCION DE CELULAS TUMORALES (INMUNOLOGICOS)

1. Destrucción por anticuerpos más complemento.
2. Destrucción por anticuerpos linfocito-dependientes.
3. Destrucción por linfocitos.
4. Destrucción por linfocitotoxinas.
5. Destrucción por macrófagos.

1. *Destrucción por anticuerpos más complementos:* Los anticuerpos inducidos por los antígenos de la membrana celular, se adhieren a la célula cancerosa, y con la ayuda del complemento se produce la destrucción de la célula.

la maligna. Este fenómeno se utiliza preferentemente como un método de diagnóstico in vitro de la inmunidad antitumoral. In vivo no está claro el papel de los anticuerpos antitumor ya que según las evidencias acumuladas, su papel en la destrucción de malignidades no parece ser relevante cuando no contradictorio. Muchos tumores crecen y progresan en presencia de tasas altas de anticuerpos anticancerosos (16).

2. *Destrucción por anticuerpos linfocito-dependientes:* En esta eventualidad los anticuerpos (inmunoglobulinas) se fijan a los linfocitos, por la fracción Fc de las inmunoglobulinas, y serían estos linfocitos "armados" los encargados de la destrucción tumoral (17).

3. *Destrucción por linfocitos:* Este parece ser in vivo un mecanismo importante en el combate de un organismo contra la malignidad. Esta acción es utilizada como prueba in vitro de efectividad antitumoral en aquellas prueban que exploran la inmunidad celular anticancerosa. La actividad citotóxica de los linfocitos (linfocitos T) se la ha encontrado predominantemente en una subpoblación linfocitaria, los cuales son más grandes, con más pironinofilia y más radiorresistentes que la mayoría de los linfocitos (18).

4. *Destrucción por linfocitotoxinas:* Los linfocitos estimulados secretarían un factor no específico, tóxico, que destruirían las células malignas. No se está seguro que este mecanismo tenga un rol biológico serio (19, 20).

5. *Destrucción por macrófagos:* Este parece ser un mecanismo efectivo de destrucción tumoral. La interacción de linfocitos y macrófagos se ha demostrado compleja e interesante. Por un lado, los linfocitos T estimulados por antígenos liberan un factor que tomados por los macrófagos y probablemente condicionado por éste, interacciona, al ser liberado por los macrófagos, con los linfocitos B y los condicionan para la formación de anticuerpos específicos. Por otro lado, una variedad de anticuerpos antitumorales (anticuerpo citofílicos) son tomados por los macrófagos, transformándolos en macrófagos "armados" o "agresores" (21, 22, 23).

Como puede observarse, el combate del huésped contra un tumor maligno requiere una estrecha colaboración de elementos celulares (linfocitos T con sus subpoblaciones "helper" y supresores, linfocitos B, y macrófagos) (24), e inmunoglobulinas y complemento (25). Esta interacción es variada y compleja, y la efectividad de los mecanismos dependerá de la adecuada sincronización de los hechos expuestos (Fig. Nº 2).

Una de las paradojas de la inmunología del cáncer consiste en que pese a que es posible demostrar que la mayor parte de los tumores poseen antígenos y que éstos provocan una respuesta de inmunidad, el tumor escapa a este mecanismo, crece progresivamente y termina ulteriormente con la vida del paciente.

Para explicar esta situación se han propuesto diversas teorías, algunas de éstas no salen del terreno estrictamente teórico (Tabla 5).

Tabla Nº 5

MECANISMO DE EVASION DEL TUMOR A LA VIGILANCIA INMUNOLOGICA

1. Factores bloqueadores
2. Tolerancia inmunológica
3. Atrapamiento linfocitario
4. Modulación
5. Inhibición no específica
6. Kinética celular
7. Defectos en poder inmunogénico

1. *Factores bloqueadores:* Múltiples son las evidencias de que un tumor maligno es capaz de antagonizar la acción de los anticuerpos y los elementos celulares de defensa del huésped. Se pensó inicialmente en la presencia

de factores proteicos que favorecerían directamente el crecimiento del tumor, pero investigaciones más finas y sofisticadas parecen demostrar que los factores bloqueadores son propiamente los antígenos tumorales o complejos antígeno-anticuerpos, que actúan neutralizando los anticuerpos tumorales, ya sea formando dichos complejos, bloqueando los linfocitos citotóxicos o recubriendo las células neoplásicas impidiendo la acción destructora de los linfocitos o/y macrófagos (26, 27, 28, 29, 30). En la mayoría de los tumores que crecen rápidamente se ha demostrado la presencia de factores bloqueadores o favorecedores del crecimiento (estado de progresión). Si el tumor es eliminado, persisten los anticuerpos antitumorales sin factores bloqueadores. El suero de estos pacientes recibe el nombre de sueros desbloqueadores o regresores, ya que en las pruebas *in vitro* potencian la destrucción de las células malignas.

2. *Tolerancia inmunológica*: Según esta teoría los antígenos tumorales inducirían en el huésped un estado de tolerancia que impediría una respuesta inmune adecuada. Experimentalmente esta teoría encuentra escaso apoyo (31).

3. *Atrapamiento linfocitario*: Es un curioso hecho con comprobación experimental. Los antígenos secretados por el tumor retienen en el ganglio linfático regional a los linfocitos potencialmente citotóxicos. Esto se demostró en ratas portadoras de sarcomas inducidos con benzopireno, cuyos ganglios linfáticos tributarios del tumor no liberaban inmunoblastos hacia el conducto torácico. Si el tumor era eliminado, se apreciaba una gran cantidad de inmunoblastos en la linfa del conducto torácico, fenómeno que cesaba si se reimplantaba el tumor (32).

4. *Modulación*: Otro fenómeno curioso que ocurre en la interacción de anticuerpos y antígenos de superficie celular. Ante la presencia de anticuerpos específicos, los antígenos de membrana celular no son detectados, porque se produce una reorganización intrínseca de conformación de la pared de la membrana con repliegue hacia el interior celular de los locus

antigénicos. Los antígenos se expresan nuevamente cuando el anticuerpo deja de actuar. De esta manera, los anticuerpos antitumorales transformarían las células malignas en células aparentemente desprovistas de antígenos, escapando por lo tanto a la acción destructiva de los anticuerpos y de los elementos celulares específicamente agresores (33, 34).

5. *Inhibición no específica*: Los agentes químicos y virales cancerígenos producen supresión de las respuestas inmunológicas. La supresión es en todo caso parcial y generalmente se requieren dosis más altas que las necesarias para inducir tumor. No parece ser un mecanismo operante en cancerología humana (31).

6. *Kinética celular*: Esta teoría trata de explicar el crecimiento neoplásico en base al rápido crecimiento y reduplicación celular, que sobrepasaría cuantitativamente la acción contraria de los anticuerpos o elementos celulares. Sin embargo, la mayoría de los tumores crece relativamente en forma lenta, como para que este mecanismo sea válido clínicamente (31) (5). Una variante de esta teoría sería aquella que explicaría el crecimiento celular continuo por la existencia de células troncales antigénicamente neutras ("null" cells) y por ello inatacables inmunológicamente.

7. *Defecto en el poder inmunogénico*: Esta teoría se basa en la marcada desorganización celular de los tumores malignos con marcada anormalidad de la interacción celular. Este defecto en la asociación intercelular se extendería también a la relación entre célula maligna y linfocito, la cual no sería óptima para controlar la malignidad, por la falla en establecer adhesiones y contactos estables. Esto daría como resultado una aparente pobre inmunogenicidad. El hecho de que células neoplásicas tratadas con neuraminidasa (una hidrolasa ácida) adquieren un aumento dramático de la inmunogenicidad, hablaría en favor de la importancia de la modificación del contenido en ácido siálico de los determinantes antigénicos, ya que los residuos de ácido siálico en los grupos prostéticos glicoproteicos son de gran importancia en la anormal conducta social de las células neoplásicas (15). Está aún por dilucidarse, por otro lado, el papel

de las chalonas y las antichalonas (moléculas celulares específicas de tejido que controlan la proliferación celular por sus acciones anti-mitóticas y mitogénicas, respectivamente), factores muy importantes en la relación célula a célula de un tejido determinado (35, 36, 37, 38).

INMUNOTERAPIA

Los hallazgos experimentales y clínicos en torno a la inmunología del cáncer, han llevado al convencimiento de que es posible influir en la respuesta inmunológica de los pacientes, aunque los métodos en uso son controvertidos y las bases fisiopatológicas de ellos, imperfectamente conocidas. Pese a todo, los ensayos clínicos de inmunoterapia se han visto incrementado en gran número y variedad.

Los métodos utilizados se pueden resumir en: generales, locales; activos y pasivos específicos y no específicos. Tabla Nº 6.

a. *Inmunoterapia general activa específica:*
Consiste en la administración de células tumorales, generalmente por vía intramuscular, ya

sean irradiadas, tratadas con formalina o sometidas a la acción de enzimas (por ej. neuraminidasa). La idea general es aumentar el poder inmunogénico (humoral o/y celular) por medio de la inyección de dosis altas de antígenos. Este tipo de inmunoterapia ha logrado resultados variables y muy difícil de evaluar, por cuanto ha sido generalmente usada en pacientes con cáncer avanzado y en otras condiciones que hacen imposibles las comparaciones adecuadas sobre todo si no se toma en cuenta la situación inmunológica del paciente previa o actual de los pacientes. En todo caso, los mejores resultados aparentes se han conseguido en el melanoma maligno (39), y en las leucemias agudas (40, 41).

b. *Inmunoterapia general, activa, no específica:*

Consiste principalmente en el uso de coadyuvantes, es decir complejos biológicos lipoglicoproteicos, generalmente de origen bacteriano, que al ser inyectados, producen un energético estímulo general de las defensas del huésped, sobre todo por la exaltación del sistema

Tabla Nº 6

INMUNOTERAPIA

"General"	Activa	Específica	Inyección de células tumorales — Irradiadas — Formolizadas — Tratadas con enzimas (neuraminidasa)
		No específica	Uso de coadyuvantes — Freund — BCG — <i>Corynebacterium parvum</i> — Pertusis ? — Otros
	Pasiva	Específica	a. Sueroterapia (Suero inmune) b. Inmunoquimioterapia e inmunoradioterapia c. Linfocitos sensibilizados d. Factor de transferencia y RNA inmune
		No específica	Linfocitos no sensibilizados
"Local"	Inyección local (intratumoral) de sustancias que provocan reacción de hipersensibilidad.		

retículo endotelial (42, 43). Este campo es amplio y promisorio. Las razones por las cuales estas sustancias exaltan la inmunidad no se conocen bien y está actualmente bajo intenso estudio. Sin embargo, algunos hechos se han comprobado: inyectadas localmente, intratumoral (caso de melanomas), provocan al parecer una reacción de hipersensibilidad retardada local, la cual destruye secundariamente al tumor (39). En la experimentación animal e inyectadas por vía general, se han revelado como potentes estimuladores del sistema reticular con probable producción de macrófagos agresores específicos y no específicos. Las sustancias comúnmente más usadas son: BCG (40) y extractos de *corinebacterium parvum* (41). El uso de vacuna pertusis no ha dado los resultados esperados. Varias otras sustancias están en estudio: extractos de *Nocardia*, Statolon (derivado de una variedad de *penicillium*) (45) y otros.

El efecto de estas sustancias en las inmunidades linfocitocelulares y humorales es menos clara y difícil de explicar.

c. Inmunoterapia general, pasiva, específica:

Consiste en inyectar al huésped, elementos antitumorales preformados, tales como suero hiperinmune, linfocitos sensibilizados y citotóxicos, etc. Su utilidad teórica mayor radicaría en su poder citorredutor del tumor. En el terreno teórico también su efecto no sería permanente por cuanto no induciría un estado de inmunidad que habilite al huésped para combatir en forma duradera a la neoplasia. Los resultados con sueroterapia han sido conflictivos ya que no pocas veces se provocó estimulación del crecimiento tumoral, tal vez, por la administración de anticuerpos bloqueadores o favorecedores (progresores) (39). La utilización de linfocitos sensibilizados ha tenido resultados más exitosos, sea administrándolos por vía general o local, como los demuestran algunas experiencias con el melanoma maligno (39). Recientemente se han hecho experiencias más sofisticadas con derivados linfocitarios de pacientes portadores de cáncer. De los linfocitos de estas personas se extraen sustancias de bajo peso molecular (el factor

de transferencia y el ARN inmune) que al ser inyectadas a otro paciente con tumor, le transfieren la información necesaria al sistema linfocitario del receptor para que responda positivamente frente a la neoplasia (46). Esta modalidad de inmunoterapia se está estudiando intensamente en la actualidad. Otra posibilidad de inmunoterapia pasiva es la inmuoquimioterapia y la inmunorradioterapia. En ambos casos se trata de acoplar a los anticuerpos antitumores, agentes citotóxicos químicos en el primer caso, o elementos radioactivos en el segundo. Sería una manera de dirigir y concentrar elementos destructivos en el tumor mismo. Esta posibilidad, de gran interés teórico-práctico, es todavía de índole experimental (47).

d. Inmunoterapia general, pasiva, no específica:

El uso de linfocitos no sensibilizados y recolectados drenando canales linfáticos mayores, puede ser incluido en este rubro (48). Los resultados han sido poco favorables. También puede incluirse aquí el uso de sustancias que aumentan la producción de interferón, la conocida sustancia antiviral generada por las células infestadas con virus. Se piensa que por este medio se lograría impedir la acción de virus oncogénicos y con ello la eventual reinducción de novo de la malignidad (49). En animales de experimentación se han usado: un polímero de ácido inosínico y citidílico (Poli-I y Poli-C) (50), el Statolon (derivado de hongo *penicillium*) (45) y la infestación de los tumores con virus no oncogénico. Por último, se han descubierto sustancias químicas relativamente simples, que restaurarían inmunidades deficientes, como el levamisole (un agente usado como vermífugo en animales y en el hombre) cuyo uso ha provocado resultados divergentes. Esta droga aumentaría la inmunidad celular deficiente hasta un nivel normal, pero no más allá. Se requiere mayor experiencia con esta droga para establecer claramente sus indicaciones (51).

e. Inmunoterapia local:

Como su nombre lo indica, la aplicación local de agentes antitumorales podría beneficiar al

paciente. Localmente se han inyectado BCG, *corinebacterium parvum* y dinitroclorobenceno. Se produce in situ una reacción de hipersensibilidad retardada, la cual destruye el tumor. La inyección local de linfocitos sensibilizados también ha sido eficaz. En todo caso este modo de inmunoterapia sólo es aplicable a escaso número de cánceres (melanoma y cáncer cutáneo, primitivo o metastásico) y no constituye un medio terapéutico de uso extenso (32).

Observación final: Por el momento se debe enfatizar que la inmunoterapia está aún en fase experimental y no constituye un medio terapéutico de eficacia global y siempre comprobada. En todo caso, constituye un elemento auxiliar de tratamiento cuyas modalidades, tipo, vías de administración, continuidad, tiempo de aplicación y control está por determinarse.

El tratamiento de los tumores malignos radica fundamentalmente en los procedimientos tradicionales tales como la extirpación quirúrgica, uso de radioterapia y quimioterapia. Gran parte de las experiencias con tratamientos inmunológicos está basada en manipulaciones con animales de laboratorio, con trasplantes tumorales y en condiciones que poco se parecen a lo que se observa en clínica humana. Debe reconocerse sí que estas experiencias son en extremo valiosas ya que han abierto un campo muy promisorio en el control de las malignidades, en su tratamiento y probablemente también en el aspecto preventivo. Por otra parte, estas experiencias han permitido un conocimiento más acabado de las interacciones inmunológicas en general que se extiende a otros campos de la inmunología.

Las experiencias en animales parecen indicar que un huésped eliminaría inmunológicamente un tumor, solamente cuando éste se ha reducido a menos de 10^5 células malignas residuales. Muchos piensan que en clínica humana esta cifra podría ser de 10^5 o menos células. Tal tamaño es clínicamente casi indetectable (menos de 1 centímetro cúbico), de tal modo que sería imperativo reducir un tumor, por los medios tradicionales, hasta un grado máxi-

mo para poner al organismo en condiciones de eliminar inmunológicamente al tumor.

Es importante también considerar el estado inmunológico del paciente portador de cáncer, analizándolo tanto en forma previa a todo tratamiento como durante la acción de los tratamientos tradicionales, ya que éstos son fuertemente inmuno-supresores, especialmente la radioterapia y la quimioterapia. Si la inmunidad se encuentra deprimida, habrían razones de peso para influir con inmunoterapia esta deficiencia y tratar de restaurarla. Se sabe de sobra que los pacientes con buena inmunidad tienen mejor pronóstico que los que no la tienen. Una vez lograda la restauración inmunitaria o conjuntamente con ella, convendría utilizar algún medio de obtener inmunidad permanente por medio de inmunoterapia específica, para evitar una posible recrudescencia de la neoplasia.

De todas maneras, éstas son consideraciones más bien teóricas que de eficacia probada. Mucho queda por ensayar y valorar, antes de sentar bases definidas en torno a este problema.

REFERENCIAS

1. HONIBURGER, F.: Progr. exp. Tumor Res. 19: vii (Karger, Basel), 1974.
2. SOUTHAM, C. M.: Cancer Res., 28: 1433-1440, 1968.
3. MORTON, D. L.: Surgery 71: 69-79, 1973.
4. EVERSON, T. C. and COLE W. H.: Ann. Surg., 144: 366, 1956.
5. CURRIE, G. A.: Medical Oncology (Blackwell Scientific Publications) pp. 19-30, 1973.
6. BLACK, M. M., OPIER, S. R., and SPEER, F. D.: Surgery, Gynec. Obstet., 98: 725, 1954.
7. FIALKOW, P. J.: Blood, 30: 388, 1967.
8. PENN, J., HAMMOND, W., et al: Transplant Proc., 1: 106, 1969.
9. REINER, J. and SOUTHAM, C.: J. Nat. Cancer Inst., 38: 753, 1967.
10. MALMIGREN, R. A. et al: Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 79: 484-488, 1952.
11. DENT, P. B.: Progr. Méd. Virol., 14: 1-35, 1972.
12. EDYNAK, E. M. et al: Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 2: 22, 1970.

13. KAY, H. E. M.: *Clinical Aspects of Immunology* (Blackwell Scientific Publications, Oxford) pp. 623-647, 1975.
14. O'CONOR, G. T.: *Amer. J. Med.*, 48: 279-280, 1970.
15. CURRIE, G. A. and BAGSHAW, K. D.: *Brit. J. Cancer*, 23: 191, 1969.
16. HERBERMAN, R. B. et al.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 46: 391, 1971.
17. POLLAK, S. et al.: *Int. J. Cancer*, 9: 316, 1972.
18. GINSBURG, H.: *Immunology*, 14: 621, 1968.
19. GRANGER, G. H. and WILLIAMS, T. W.: *Progress in Immunology* p. 437, in AMOS B. Academic Press, New York and London (1971).
20. LAWRENCE, E. S. and LANDY, M.: *Mediators of cellular immunity*. Academic Press, New York and London, 1969.
21. EVANS, R. and ALEXANDER, P.: *Nature*, 236: 168, 1972.
22. AMOS, H. E. and LACHMANN, P. J.: *Immunology* 18: 269, 1969.
23. MITCHELL, M. S. et al.: *Ann. Intern. Med.*, 79: 333, 1973.
24. GERSHWIN, M. E. and STEINBERG, H. D.: *Lancet*, 2: 1174-1176, 1973.
25. KIRKWOOD, J. M. and GERSHON, R. K.: *Progr. exp. Tumor Res.*, 19: 157-164 (Karger, Basel), 1974.
26. CASEY, A. E.: *Cancer Res.*, 1: 134, 1941.
27. KAUS, N. and MOLOMET, N.: *Cancer Res.*, 12: 110, 1956.
28. KAUS, N. and KANDUTSCH, A. A.: *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 91: 118, 1956.
29. HELLSTROM, I. and HELLSTROM, K. E.: *J. Reticulo-endothelial Soc.*, 10: 131, 1971.
30. CRUSE, J. M. et al.: *Progr. exp. Tumor Res.*, 19: 110-156 (Karger, Basel), 1974.
31. MITCHISON, N. A.: *Clinical Aspects of Immunology*, pp. 599-621 (Blackwell Scientific Publications, Oxford), 1975.
32. ALEXANDER, P. et al.: *Proc. Roy. Soc. Lond., B.*, 1974: 237, 1967.
33. OLD, L. J. et al.: *J. Exp. Med.*, 127: 523, 1968.
34. TAYLOR, R. B. et al.: *Nature New Biol.*, 233: 223, 1971.
35. BULLOUGH, W. S.: *Nat. Cancer Inst. Monogr.*, 38: 99-107, 1973.
36. RYTÖMÄ, T.: *Brit. J. Haemat.*, 24: 141, 1973.
37. RYTÖMÄ, T. and KIVINIEMI, K.: *Cell Tissue Kinet.*, 1: 329, 1968.
38. RYTÖMÄ, T. and KIVINIEMI, K.: *Cell Tissue Kinet.*, 1: 341, 1968.
39. MAULICH, G. et al.: *Progr. exp. Tumor Res.*, 19: 222-252 (Karger, Basel), 1974.
40. MATHÉ, G., et al.: *Lancet* I: 697-699, 1969.
41. MATHÉ, G. et al.: *Rev. Eur. Etud. Clin. Biol.*, 16: 216-224, 1971.
42. OLD, L. J. et al.: *Cancer Res.*, 21: 1281-1300, 1961.
43. OLD, L. J. et al.: *Nature, London*, 184: 291-292, 1959.
44. CURRIE, G. A. and BAGSHAW, K. D.: *Brit. Med. J.*, 1: 541-544, 1970.
45. WHEELLOCK, E. F., et al.: *Progr. exp. Tumor Res.*, 19: 369-389 (Karger, Basel), 1974.
46. PILCH, Y. H.: *Ann. Intern. Med.*, 77: 431-454, 1972.
47. GHOSE, T. et al.: *Brit. Med. J.*, 3: 495, 1972.
48. MOORE, G. E. and GERNER, R. E.: *Ann. Surg.*, 172: 733-739, 1970.
49. GROSSER, I., et al.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 173: 694-707, 1970.
50. LEVY, H. B., LAW L. W., and RABSON, A. S.: *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 62: 357-361, 1969.
51. MARX, J. L.: *Science*, 191 (1975), 1975.