Inmunidad Celular en Cáncer*

Por

Henry G. Healey. M. D.

El cáncer ha sido definido como una enfermedad de la célula, la cual es transferida a los descendientes de la misma célula. (7) Los agentes que son efectivos para poducir tumores no son causas influyentes en la enfermedad neoplásica. Una célula sola es una abstracción biológica y no tiene significado sin la inter-relación de todo el organismo. Una sola célula adquiere características de cáncer y no es un estado maligno hasta varias generaciones después de que ha tomado lugar una inter-reacción del medio en que se desenvuelve el organismo.

Resistencia al cáncer ha sido probada por su forma de progreso invasivo. (3) Trasplantes de tumor nos han demostrado cómo se comporta el cáncer pero nada de su etiología y han sido tantas las causas sugeridas que en algo nos acercamos a la conclusión agradable de que el cáncer es un grupo de enfermedades Sin embargo cualquier teoría que toma únicamente un grupo de tumores en consideración y que no se extiende a todos debería ser ajustada a todos los tumores de acuerdo con Borst, debe ser relacionada por un principio neoplásico común. (1).

El cáncer puede ser transplantado a individuos que tengan cáncer, pero el transplante sin preparación no tiene éxito en individuos normales, así fue demostrado por los experimentos practicados en la Penitenciaría del Estado de Ohio.

El problema del cáncer está íntimamente asociado con los antecedentes nutricios de un mecanismo control y mientras las células de todo un organismo multicelular tienen muchas maneras de diferenciarse en sus tempranas etapas de desarrollo, estos múltiples recursos para diferenciarse se van haciendo cada vez menores conforme cada grupo de la organización adquiere caracteres de verdadera preparación.

---

* Trabajo enviado por su autor del Hadley Memorial Hospital de Washington. Traducido por Dr. Manuel Zeledón.

Existe una jerarquía de limitación propia de sus reacciones como una base de diferenciación celular, (5) y existe también el problema de la relación del agente causal con el aparato genético. Esto puede ser responsable de los procesos de desunión que ocurren como resultado de la hiperplasia, diferenciación, anaplasia, y desintegración. (8) Ciertos tipos altamente malignos de tumores de la niñez regresan, lo que sugiere cierto grado de inmunidad. (4) Hay algunos casos excepcionales de regresión en cáncer de los adultos que ocurren actualmente y esta remisión ocasional y espontánea trae la esperanza de que algún proceso inmunológico podría resolver el problema. (6)

La organización del sistema es evaluado por la cantidad de información y la entropia del sistema se representa por el grado de desorganización. La entropia de crecimiento del cáncer es más bien gradual y no un proceso que aparece de un momento a otro. El desbarajuste de la organización consiste en la pérdida del progreso del control del crecimiento y división de la célula, que trae como consecuencia una falta de coordinación con el organismo completo. El inicio del cáncer exhibe una falta de control celular que afecta las dependencias y relaciones que deben ser producidas por alguna causa etiológica. Factores ambientales pueden afectar el comportamiento de muchas células dentro de un círculo de influencia local o más amplio, dependiendo de una característica o disturbio de índole celular. El período de mayor latencia de factores predisponentes, edad. incidencia, y variaciones geográficas del cáncer son relacionadas con esta pérdida de control jerárquico con los respectivos niveles del desarrollo del cáncer. (9)

Uno de los aspectos más intrigantes de la investigación del cáncer es la posibilidad de desarrollar una inmunidad. Tal inmunidad es sugestiva por el hecho de que muchos individuos no contraen la enfermedad, no obstante de la exposición sin lugar a duda en que se encuentran durante considerable tiempo de sus vidas y esos individuos que sí lo contraen al parecer han tenido un período prolongado de incubación. Esto pareciera indicar que cierto grado de inmunidad natural está presente, casi todos los estudios previos del a enfermedad neoplásica han investigado antígenos los cuales son predominantemente celulares. En el estudio reportado de este artículo un antígeno ha sido extraído de un cultivo bacteriano. El organismo ha sido tomado de lesiones granulomatosas y el antígeno ha sido desde luego seleccionado en particular, porque el granuloma fue formalmente determinado, por examen patológico, ser carcinoma de células escamosa y el paciente murió de carcinoma metarstásico. El propósito de este estudio fue

el de determinar la presencia de reacción de inmunidad de un paciente con cáncer a un antígeno extraído de un organismo seleccionado. Un estudio de las características de un cultivo nos reveló lo siguiente:

Floculación: Turbidez uniforme.

Coloración de Gram: barras de coloración Gram positivas Tipo bacilar.

Motilidad: Móvil.

Agar Chocolate: Hemolisis Beta, colonias gris verdosas.

Medio nutricio en platina de agar: coloneas color de cera, de superficie irregular con ramificaciones dispersas.

Catalasa: positiva.
Urea: negativa.
Indol: ligeramente positiva.
Voges-Proskauer: positiva después de tres días.
Gelatina: liquada.
Reducción del nitrato: positiva.
Glucosa: ácida, sin gas.
Manitol: ni ácido ni gas.
Almidón: hidrolizado.
Crecimiento en 6.5% NaCl: no crece.

El organismo fue identificado como Bacilo cereo por varios bacteriólogos, entre ellos, S. A. Goldberg, Ruth Gordon, C. F. Robinow, Erich Semenitz y C. F. Van Niel. Fue identificado como Bacilo micoide, una variante de Bacilo cereo, por J. C. Clark y Chester Emmons. Aunque las características de cultivo como fueron descritas, muestran diferencias de la descripción generalmente aceptada por B. cereo, se han considerado como variaciones razonables y dentro de límites normales. El organismo ha sido comparado con tipos de cultivo de B. cereos y fue más tarde identificado por reacciones antígenas de cultivos tipo, que mostraron lo mismo.

El antígeno fue preparado por extracción de cultivos bacteriales con alcohol etílico. Cultivos en platina de tres días que habían crecido en medio de agar, se lavaron con agua destilada más dos volúmenes de alcohol etílico de 95%. Después de mezclarlos con agitador mecánico durante una hora y centrifugado, el precipitado fue descartado y el líquido remanente se conservó. Este antígeno fue probado con sueros de ambos pacientes conocidos como cancerosos y con pacientes aparentemente nor-

males para determinar su potencia y diluído todavía más con alcohol hasta la estandarización deseada para asegurar una diferencia máxima de la reacción mostrada por un 1/4 cc a cada tubo positivo y no hubo reacción apreciable dentro de los tubos negativos con 3/4 cc.

En la prueba misma se usa suero en 1/10 de solución como se muestra. En cada tubo:

0.15 c. c. suero.
1.00 c. c. agua destilada.
0.5 c. c. antígeno.
0.1 c. c. hidróxido de fenilhidrazina en alcohol como indicador.

El resultado es una floculación macroscópica en el tubo positivo que ocure inmediatamente. Con cada serie de pruebas, controles de ambos conocidos como suero positivo y suero negativo fueron usados para comparar.

Para comparar una reacción intradérmica de individuos normales con esas de casos cancerosos, una serie de experimentos fueron verificados por el autor, usando un antígeno derivado del cultivo original y esterilizado al autoclave. La concentración del material de prueba fue determinado por su capacidad en comparación con una prueba de mezcla de 100.000 organismos por c. c. que tornaban la solución más opaca. La solución fue centrifugada y filtrada, usando únicamente el líquido remanente después de esterilizado. Luego se hicieron controles con preparaciones similares de B. megaterium y B. subtilis, y la preparación standard de tuberculina, usando el mismo grupo de pacientes y no se encontró relación en los resultados obtenidos.

Un décimo de centímetro cúbico de antígeno se inyectó intradérmicamente y apareció un tipo de reacción retardada. A los individuos normales les apareció reacción moderada que se visualizó por una definida area eritematosa con un levantamiento redondo de una a tres pulgadas de diámetro, la cual fue más prominente a las 24 horas y continuó por otras 24 horas más. mientras que los pacientes cancerosos mostraron muy pequeña o ninguna reacción. La reacción que se asemeja a la reacción de la lepromina, la cual está ausente en la mayor parte de los casos de lepra, aumenta en los casos tuberculosos o de lepra y está presente en el 75 a 95% de los individuos normales en áreas endémicas.

La comparación con la reacción de la lepromina se hace por la simple razón de que ni se encuentra presente en todos los tipos de enfermedad y sí aparece más definida en esos individuos que tienen la enfermedad. La reacción de la lepromina es más grande y puede estar ausente en áreas no endémicas, mientras que en cáncer no hay áreas no endémicas para comparar.

Que una vacuna pueda prevenir el cáncer, por la producción de una inmunidad es sugerida por esta serie de 6490 casos. Esto se muestra en las tablas adjuntas, que el grado mostrado de muertes por cáncer, en comparación con muertes de toda clase de causas, disminuye por un período de diez años y esta disminución es más marcada del quinto al noveno año después de la vacuna. La frecuencia de nuevo aumenta del décimo al catorceavo año y retorna a la frecuencia original, en relación con muertes de otras causas, en el año catorciavo. La frecuencia de muerte por toda clase de causas disminuye durante este período y dos causas son probables. Una es que el grupo gradualmente disminuye por traslado de nuestra área. La otra es que muchos de los pacientes, en el momento de la vacuna, ya tenían el cáncer u otras enfermedades serias, y otros que se mejoraron tenderán a disminuir la frecuencia de mortalidad en años posteriores para comparar los años en que recibieron la vacuna.

El método usado para recolectar los datos sobre mortalidad fue hecho por contacto personal y la estadística disponible en la Oficina de Estadística Vital del Distrito de Columbia. La cifra más alta de muertes se encontró por el último método usado.

Finalmente, los 37 fallecidos de todas las causas que se encuentran en los últimos cuatro años, 10 de los cuales fueron cancer, por ser de los pocos, no tienen importancia estadística en particular. Están incluidos en el grupo de importancia dado que la tendencia es muy definitiva. Los casos de cáncer que se encuentran en este grupo último fueron particularmente escogidos como cánceres internos, probablemente de larga duración. Sinembargo, los resultados son interesantes respecto a que, si es cierto, que ello sugiere que la vacuna les dió únicamente protección temporal como también solamente se les dió una dosis y la frecuencia de mortalidad regresó, dentro de los 14 años a la relación original de muertes por otras causas. Por lo tanto, para ser de beneficio, la vacuna debería darse a dosis repetidas con intervalos de uno por varios años.

RESUMEN

Una reacción de sensibilidad a la piel ha sido descrita, sugiere que hay fenómeno de inmunidad asociada con cáncer. El estudio de tales resultados puede ser de valor para proporcionar un medio de prevención de la enfermedad.

Tabla I

MORTALIDAD POR CANCER SIGUIENDO LA PRUEBA INTRADERMICA

AÑO DE DEFUNCION

Año Prueba Intraderm	Nº Pruebas	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963*
1950	916	2	6	1	4				3		2		3		1
1951	628		3	4	6		2		1				3	1	2
1952	78			4	1			1			1				
1953	8						1								
1954	704					6	7	1	2	1	1	1		1	
1955	264						4	4	2	1	1		1		
1956	118							1	2	1				1	
1957	500								1	3	2		2	2	1
1958	784									4	7		3	3	1
1959	882										3	4	4	9	1
1960	1008											4	13	9	3

* hasta Mayo, 1963

COMENTARIOS EN TABLA I

TIPOS DE MALIGNIDAD

Apéndice	1	Leucemia	1
Vejiga	4	Hígado	3
Cerebro	1	Pulmones	17
Bronquios	2	Linfosarcoma	4
Mama	17	Mieloma Múltiple	1
Carcinomatosis - primaria sitio indeterminado	5	Ovario	6
Ciego	3	Páncreas	13
Cérvix	13	Próstata	14
Coriepitelioma	1	Recto	10
Colon	25	Células Reticuoendoteliales	3
Esófago	1	Estómago	10
Cara	3	Garganta (Faringe - lengua laringe)	4
Tubo gastrointestinal	1	Utero	5
Riñones	4		

Tabla II

MORTALIDAD POR CAUSAS AJENAS A CANCER SIGUIENDO LA

PRUEBA INTRADERMICA

Año Prueba Intraderm	N° Pruebas	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963*
1950	916	3	5	4	3	6	5	5	4	11	6	6	4	3	2
1951	628		2	3	3	2	6	5	4	4	1	3	4	5	2
1952	78										1	1			
1953	8												1	1	
1954	704					4	8	6	4	4	8	5	2	4	
1955	264						2	4				2	1	2	2
1956	118								1	1	3	2			1
1957	500								3	3	2	3	8	3	2
1958	784									8	6	7	5	5	5
1959	882										5	10	7	8	4
1960	1608											8	21	23	9

* hasta Mayo. 1963

COMENTARIOS EN TABLA II

MORTALIDAD POR CAUSAS AJENAS A CANCER

Accidentes (auto, caídas, etc.)	3	Insuficiencia hepática	3
Insuficiencia Adrenal	1	Heridas por arma de fuego	2
Esclerosis lateral amiotrófica	1	*Hepatitis aguda*	1
Aneurisma de la arteria carótida-aorta	4	Hemorragia difusa, infarto del mesenterio	1
Aspiración de contenido gástrico	1	Cardiopatía hipertensiva	3
Neumonía por aspiración	1	Obstrucción de intestino	1
Asfixia	1	Cirrosis hepática	9
Endocarditis bacteriana	2	Malnutrición	1
Lesión cerberal	2	Infarto del miocardio	19
Compresión cardíaca	3	Miocarditis	3
Dilatación cardíaca	4	Atrofia muscular	1
Trombosis cerebral	4	Neumonía bronco-lobar	27
Accidente cerebral (vascular)	36	Hemorragias post-operat.	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	65	Edema pulmonar	6
Insuficiencia coronaria	18	*Embolia pulmonar*	9
Oclusión cornaria	20	Anemia púrpura hemorrágica	1
Trombosis coronaria	33	Pielocistitis	4
Cor pulmonale	2	Obstrucción pilórica	1
Diabetes Mellitus	5	*Insuficiencia renal*	2
Edema cerebral (post operatorio)	1	Septicemia	4
Fracturas varias	3	Estrangulación (homicidio)	1
Perforación de la vesícula biliar	1	Suicidio	3
Hemorragia gástrica (ulcus)	3	Tuberculosis	8
		Intoxicación urémica	10

TABLA III

Años	Años X N° de pacientes	N° sin Cáncer	Porcentaje de muertes frecuencia X año	N° con cáncer	Porcentaje de muertes frecuencia X año
14	51410	336	.0066	172	.0033
13	44728	300	.0067	140	.0031
12	38438	239	.0062	89	.0023
11	31738	186	.0058	62	.0019
10	25418	149	.0054	37	.00145
9	20866	115	.0054	26	.00124
8	16633	87	.0052	22	.00132
7	13360	70	.0052	16	.0012
6	10644	56	.0052	13	.00122
5	8047	37	.0046	10	.00124
4	5712	27	.0047	10	.0018
3	4082	16	.0039	7	.0017
2	2460	7	.0028	3	.0012
1	916	2	.0022	1	.0011

En este grupo el porcentaje de desviación del número de muertes por cáncer de la frecuencia por muertes por otras causas es de .00077. La suma al cuadrado de desviaciones de muertes por cáncer del porcentaje de muertes por otras causas.

14	0
13	625
12	6400
11	10000
10	15625
9	21025
8	16384
6	19600
7	19044
5	11236
4	3025
3	625
2	40
1	0
	0000123626

Desviaciones Standard = $\sqrt{.0000123626}$ = $\sqrt{.00000000191}$ .0000436

La diferencia actual, .00077 por año por cada paciente, es 17 veces la desviación del error standard. La disparidad en contra del fenómeno de la desviación es tan grande o más grande que el número designado de standard de errores es 1,000,000,000,000 a 1.

' Arkin y Colton,' 'An Outline of Statistical Methods, 4° Edition 1963, págs. 117 . 118.

" El método de los años computados por el número de pacientes es como sigue:

14 x 916	13 x 916	12 x 916	11 x 628
13 x 628	12 x 628	11 x 916	10 x 628
etc.	etc.	etc.	etc.

REFERENCIAS

1.—BORST, M.: Allegemeine Maligne Pathologie der Geschwulste, Leipzig, Hirzel, 1924.

2.—LUSHER, M.: The Termite and the Cell, *Scientific American*, May, 1953.

3.—MORTON, J. J.: Resistance to Cancer, *Surgery*, Vol. 40, p. 641, 1956.

4.—PHILLIPS, R. DARGEON, J. W.: Radiotherapy in Tumors of Childhood, *Journal of Pediatrics*, Vol. 44, p. 448, 1954. 44

5.—ROSE, S. MERYL: Specific Inhibition during Differentiation, *Annals N. Y Academy of Science* Vol. 60, pp 136-141, 1955.

6.—SANFORD, K. K. LIKELY, G. B., EARLE, W. R.: The Development of Variation in Transplanted Tumors and Morphology within a Clone of Mouse Fibrolasts, *Journal National Cancer Institute*, Vol. 15, p. 216, 1954.

7.—SHIMKIN, M. B.. On the Etiology of Cancers, *Journal Chest Diseases*, Vol. 8, 1938.

8.—SMITHERS, D. W.: Cancer, An Attack on Cytologism, *Lancet*, Vol. 1, pp. 492-499, 1962.

9.—SOUTHAM, C. M. MOORE, A. RHOADS, C. P.: Homotransplantation of Human Cell Lines, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, Vol. 96, p. 596, 1957.

10.—SOUTHAM, C. M.: Relationships of Immunology to Cancer, *Cancer Research*, Vol. 20, p. 271, 1960.