

# ETIOLOGÍA DEL CÁNCER<sup>1</sup>

Por el Dr. H. E. EGGERS

Hace varios años, el autor tuvo ocasión de preparar una reseña, que trató de hacer lo más completa posible, del resultado de las investigaciones relativas a la etiología del cáncer. Por prepararse para una revista especializada, resultó demasiado minuciosa para que fuera de mucha utilidad para los que no se especializan en la materia. Me propongo ahora sumarizar con toda concisión el contenido de dicha reseña, agregando otro bosquejo, igualmente breve, de la labor más importante que ha aparecido desde entonces.

Las diversas teorías etiológicas del cáncer pueden dividirse en las siguientes causas: (1) parásitos; (2) resultado de una irritación, por lo común crónica; (3) aberraciones nucleares; casi todas éstas, en el fondo, son teorías referentes a mecanismo, más bien que a causa primaria, aunque algunas, en particular la de Boveri, también comprenden lo último; (4) herencia; y (5) alguna perversión del metabolismo.

Con respecto al parasitismo como causa del cáncer, podemos afirmar con bastante positividad que, por seductora que sea esa explicación en algún caso dado, no hay el menor motivo para suponer que tenga aplicación general, ni tampoco para creer que intervenga una causa parasitaria específica. Ciertamente es que la aparición del cáncer vincúlase en algunos casos con la presencia de ciertos parásitos, a los que hay buenos motivos para considerar, en el sentido general de la frase, como causas de cáncer. A ese grupo pertenecen varios parásitos animales, y notablemente, tratándose del hombre, las varias especies del esquistosoma, aunque otros también parecen producir cáncer humano, y un grupo mucho mayor ha sido asociado con cánceres de los animales inferiores. Sin embargo, resulta manifiesto que esas infestaciones son comparativamente raras, sin que pueda considerarse como específicos a los parásitos. Otro tanto reza con varias bacterias cancerógenas que han sido aisladas de cánceres, visto que no se encuentran constantemente, y tanto en el hombre como en los animales inferiores, el cáncer aparece en circunstancias que parecen excluir absolutamente la actividad de aquéllas. Vistos los diversos microbios que han resultado cancerógenos, nos vemos tentados a considerarlos en sí mismos como posibles vectores de algún subparásito, aun por identificar, opinión ésta que ha sido defendida con el mayor entusiasmo por Borrel. Tratándose de ciertos tumores aviarios del llamado tipo de Rous, interviene claramente un elemento filtrable, que sólo puede descubrirse por sus efectos. Los

<sup>1</sup> Tomado del Nebraska State Medical Journal, ab. 1935.

esfuerzos encaminados a encontrar un elemento semejante en los tumores de mamíferos han rendido resultados inconstantes y, en general, cabe decir con referencia a esta teoría, que se han producido experimentalmente cánceres con ciertos géneros de irritación, en circunstancias que excluirían con alguna seguridad la posible intervención de aquél.

En lo que respecta a la irritación crónica, ésta ha resultado ser el instrumento más útil con que contamos hasta ahora para provocar cáncer en condiciones estrictas de experimentación. Una inmensa variedad de irritantes ya han rendido al laboratorista perseverante resultados netamente indicativos de su papel verdaderamente cancerígeno. Históricamente, los rayos X fueron los primeros de ese grupo en acusar resultados de laboratorio, viniendo después el alquitrán, y en los 25 años consecutivos al primer cáncer roentgenológico experimental, se ha encontrado una verdadera legión de esas sustancias: las breas, no sólo de hulla, sino de otras muchas clases; varios productos pirógenos, aparte de las breas; el arsénico y el indol, interviniendo en gran parte como agentes orgánicos más bien que locales; la irritación térmica repetida, tanto con calor como con frío; y la irradiación por el radio y los rayos ultravioletas. En la mayor parte de esos casos, los estudios de laboratorio siguieron a la observación clínica, resultando útiles principalmente para demostrar el efecto cancerígeno en condiciones comprobadas. Es más, varias sustancias cuyo efecto cancerígeno puede ser considerado como establecido clínicamente, no han producido resultados semejantes en el laboratorio. El efecto del tabaco ha sido reproducido en los animales inferiores únicamente por un investigador. Lo mismo reza con los productos intermedios de la anilina, con los que un observador ha producido por fin cáncer vesical en el conejo, empleando los vapores de la naftilamina. El cáncer del betel no ha sido reproducido todavía experimentalmente. La luz solar, aunque indudable elemento cancerígeno en algunos casos humanos, no ha recibido aun confirmación de laboratorio,<sup>2</sup> y lo mismo sucede con el traumatismo mecánico. En cambio, los hechos establecidos primordialmente por la observación clínica, han sido en algunos casos sometidos a análisis algo minucioso en el laboratorio; por ejemplo, ahí está la identificación de la naftilamina como por lo menos una de las causas de los llamados cánceres de anilina; la brillante identificación por Kennaway y colaboradores de la sustancia activa de los productos pirógenos en los compuestos policíclicos hidrocarburoados, y la importantísima labor de Fischer-Wasels acerca de la acción cancerígena del arsénico y el indol.

Sin embargo, por importantes que sean esas sustancias irritantes como causas del cáncer, también se encuentran expuestas al reparo de que no existen universalmente, y que puede presentarse cáncer en circunstancias en que cabe eliminar casi en absoluto su efecto.

<sup>2</sup> El autor aparentemente desconoce los experimentos de Roffo (véase el *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, pág. 652, julio 1935.)

A las teorías de la aberración nuclear me referiré con mucha brevedad. Aparte de Boveri, los defensores de las mismas basáronse casi exclusivamente en razones morfológicas, que la investigación cuidadosa ha demostrado ser erróneas; y la teoría de Boveri en el sentido de que la pérdida del gobierno del desarrollo se debe a pérdida de sustancias cromatínicas, se convierte en una mera teoría de mecanismo, si aceptamos su postulado de que puede deberse a irritantes cancerígenos.

La importancia de la herencia como factor etiológico en el cáncer es indudable, en particular vista la minuciosa labor realizada en ratones por la Dra. Maud Slye, por Little, y por varios otros investigadores, quienes, aunque discrepando con respecto a la naturaleza mendeliana de los elementos interventores, han establecido la importancia de éstos por encima de toda duda. Sin embargo, en la iniciación del cáncer humano, la herencia no parece ser un elemento de importancia primordial más que ocasionalmente. En gran parte, la causa de esto radica en un hábito humano, socialmente valioso, pero biológicamente dudoso, o sea el del cruce casi obligado. Aun así, preséntanse de cuando en cuando familias hipersusceptibles al cáncer, siendo quizás el caso más extremo el discutido por Warthin, en el cual, entre la prole de un bisabuelo canceroso, se observó una frecuencia de 18 por ciento de malignidad, y de 31.8 por ciento en los que ya habían alcanzado una edad adulta. A pesar de haber sus familias de ese género, en la práctica puede desatenderse en absoluto la existencia de cáncer en un árbol genealógico, pues varios estudios estadísticos han demostrado que aunque ambos padres mueran de cáncer, no es más probable que el hijo sea víctima de la enfermedad.

Al metabolismo de las células cancerosas se han dedicado extensísimos estudios, gran parte de ellos con resultados absolutamente negativos, aunque aun así valiosos. Se ha demostrado que las constantes alteraciones del metabolismo proteico son con toda probabilidad de naturaleza banal, siendo la única que parece poseer cierta importancia la de la utilización de la arginina. En el metabolismo de las grasas y de los lipoides, las alteraciones también son secundarias, y en gran parte inconstantes, aunque no faltan sus indicaciones de que los últimos pueden desempeñar por lo menos un papel ocasional, pues Kennaway ha indicado recientemente una secuencia química, por medio de la cual la colesteroína puede rendir, en transformaciones sucesivas, sustancias afines a las ya identificadas como responsables del efecto cancerígeno de las breas. Las alteraciones más significativas parecen relacionarse con los fenómenos de la oxidación celular, y la asimilación de los hidratos de carbono, y aunque puramente cuantitativas, permiten a la célula cancerosa derivar mayor energía del desdoblamiento anoxibiótico de la dextrosa en ácido láctico. Hasta qué punto este fenómeno, descubierto por Warburg, puede depender de otras alteraciones metabólicas menos

evidentes, por ahora no lo sabemos, pero es de suficiente destaque para justificar la sospecha de que la causa fundamental del cáncer es realmente una anomalía metabólica, que a su vez puede proceder de diversos agentes directos.

De los trabajos más recientes, los de Fischer-Wasels merecen alguna discusión pormenorizada. Su laboratorio se ha interesado principalmente en el estudio de los elementos indirectamente activos, tales como el arsénico y el indol. Hace varios años, anunció la producción de epitelomas por medio del "Scharlach R," colorante conocido de viejo de los clínicos como estimulante de la regeneración epitelial, aunque cuando usado solo, jamás se le había visto provocar malignidad. Sólo mediante la prolongada administración de arsénico a pequeñas dosis a los animales de experimentación, fué que se obtuvo dicho efecto. En esta observación de laboratorio vemos de nuevo reproducida una observación clínica, pues ya se había observado el llamado "cáncer arsenical" en individuos que habían recibido por mucho tiempo arsénico por vía interna, casi siempre por razones terapéuticas, en sitios de irritación extrínseca, por lo general en las palmas de las manos y plantas de los pies. Un estudio del metabolismo histológico de los animales envenenados, reveló el dato interesante de que manifestaban, en la piel en particular, una desviación metabólica hacia el desdoblamiento hidrocarbonado ya comunicado por Warburg. Fundándose en parte en esas y otras observaciones semejantes, Fischer-Wasels ha elaborado la teoría hoy día más satisfactoria de la etiología del cáncer, por reconciliar todos los factores discrepantes hasta ahora. Según esa teoría, el desarrollo del cáncer depende de la presencia concomitante de dos factores: primero, un sitio local de regeneración histológica potencial o real, en particular si es de naturaleza crónica o prolongada; y el otro una susceptibilidad orgánica, que dicho autor identificaría tentativamente con la desviación metabólica de Warburg. Cualquiera de los dos elementos puede ser adquirido: el asiento local por la irritación, la infección, etc.; la susceptibilidad general por el arsenicismo, según ha demostrado experimentalmente el mismo; presuntamente también por el envenenamiento con indol; y posiblemente también por otras sustancias. Además, cualquiera de esos elementos puede ser hereditario o congénito, por ejemplo, el asiento local por ser de desplazamiento o vestigio embrionario; la susceptibilidad general, hereditaria.

De estar bien fundada esa teoría, existen cuatro combinaciones posibles, que pueden provocar cáncer. Este puede ser absolutamente hereditario, o adquirido; o reconocer su punto de partida en un anlage hereditario, adquiriéndose después la susceptibilidad orgánica; o en un individuo hereditariamente susceptible, puede presentarse en un sitio de traumatismo local.