

DR. JUAN JOSE SAMANIEGO

EL ORIGEN DE LOS TUMORES MALIGNOS

(Transcripción del Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Vol. 20 N°. 2. febrero de 194

Mientras en el un polo representativo de la patología humana —el de las infecciones— los progresos obtenidos son extraordinarios, en el orden ecológico, profiláctico y terapéutico; en el otro polo —el de las neoplasias—, la historia de la medicina es «sí únicamente una historia de fracasos y derrotas. Los investigadores» más diversas, antiguas y modernas, apenas nos han hecho conocer las **condiciones que** presiden al desarrollo del proceso, sus causas segundas. La causa primera de la cancerización celular nos escapa **todavía**; desconocemos en absoluto la causa de que un grupo celular adquiera la aptitud de proliferación desordenada e incesante que caracteriza a toda neoplasia.

Qué factor interviene para que la célula «cancerizable» adquiera la propiedad de crecer y proliferar en forma **cuantitativa y cualitativa** y cuantitativamente anormal?; por qué ella entra **en insurrección** y adopta formas inusitadas de nutrición, de **crecimiento** y de división y multiplicación?—Creemos que, en **suma, esto es lo fundamental.**

Ahora bien, si recordamos las nociones más elementales de la biología, tendremos que convenir en que estos **hechos de apariencia** misteriosa y compleja pueden reducirse **en verdad a un** sólo mecanismo: lo característico en el terreno de la citobiología, es un trastorno en las funciones de la vida vegetativa (urgida por necesidades anabólicas), co-

muñes a toda célula viviente, pues tanto las funciones de nutrición (metabolismo) como las de reproducción (generación), corresponden a ese grupo y son las que precisamente están alteradas en el proceso canceroso.

Una «híperactividad nutritiva y políferativa» para nosotros no representa más que un predominio de la fase de anabolismo (asimilación) sobre la de catabolismo, ya se trate de organismos uní o pluricelulares; pues sólo aquel que sepa o aprenda a conservar activas sus funciones asimiladoras, y esto en forma estable, estará capacitado para crecer y multiplicarse en la forma en que lo hacen las células de una neoplasia. Esta extraña alteración del proceso metabólico, este intenso crecimiento no puede explicarse más que por una gran actividad de los procesos de síntesis, particularmente de síntesis proteica, que es la base de toda función plástica. La hipertrofia material de este tipo celular no es sino la exteriorización y consecuencia de una hiperactividad nutritiva y en particular asimiladora.

Díríase que las células tumorales han resuelto por sí mismas el problema, fundamentalmente metabólico, de la juventud eterna, que no otra cosa representa el predominio estable de la fase anabólica sobre el catabolismo, y ello generalmente en una época en que ya el organismo sufre los efectos de la involución senil. Mas aún, aparecen como empeñadas en bastarse funcionalmente a sí mismas y, sin dejar de aprovechar los materiales energéticos y plásticos tomados al huésped, independizarse en su actividad nutritiva orientándola a una función acaparadora, de perpetuo ahorro y expoliación, sin imitar jamás a las otras que sacrificaron su individualidad al constituir un tejido. Para ellas no parece representar ninguna ventaja esto de «desempeñar siempre la misma función sólo por ser morfológicamente semejantes o haber tenido el mismo origen embriológico»; han perdido el instinto de solidaridad y demuestran que en un organismo puede un elemento celular vivir sin ser federado (como cualquier célula muscular, nerviosa o epitelial), ni anastomosado (como los elementos conectivos y los endoteliales) ni **plasmódial** (como el retículo endotelio). Proceden como contraviniendo la división del trabajo, la sujeción al plan **estructural** y hasta las leyes de la herencia. En suma, **la proliferación** citotípica, en el sentido de Hertwíg; pero no **como** manifestación de «lucha desesperada contra la **muerte**», sino,

al contrario, como un afán de independencia biológica individual de estas células siempre rebeldes al «organotipismo».

Una de las afirmaciones más concretas de la cancerología actual es, creo yo, que: «el proceso canceroso, representa, indudablemente, una perturbación de la vida celular, en la que provoca trastornos del ritmo del crecimiento y del metabolismo funcional, que una vez establecidos parecen definitivos e irreversibles». La malignidad es un carácter exclusivamente celular y la mayor característica de la célula neoplásica es una hiperactividad nutritiva, proliferativa, cariogénica, migradora, invasora y destructiva...

Esto obliga a plantear ante todo el análisis imparcial de las funciones elementales de la biocélula.—A qué puede ser debida esta conservación de cualidades asimiladoras predominantes y permanentes de un grupo celular? Tienen, o adquieren, estas células sustancias anabolizantes especiales que les permitan prescindir del metabolismo general del organismo y subsistir como un órgano autónomo en ese mismo organismo?

Tratemos de localizar bien el problema. Sabemos que el metabolismo celular (normal) para efectuar sus procesos fundamentales, dispone de medios ya en gran parte conocidos. «El M. C. además de las simples reacciones iónicas y de las reacciones meramente químicas entre las sustancias orgánicas, se caracteriza ante todo por las reacciones enzimáticas que regulan su intensidad, garantizando la disposición funcional de cada célula aislada, y, de consiguiente, de los sistemas orgánicos». (A. Sturm, de Jena-Trat. de Anat. Pat. Esp. por los profesores Becher, Bohmenkamp, etc.; cap. VI Metabolismo). Con Jacobi, Salkowsky, Wels, recordemos que: en todas las células y humores del organismo existen fermentos que ejercen un papel de primer orden en la nutrición; aun más, que los fermentos son las sustancias más características entre todas las que integran el cuerpo celular (Hóber). Se sabe también que si bien es mejor conocido el metabolismo de los procesos catabólicos (desmolísis), también los de síntesis ya han sido en parte interpretados y analizados.

Sí ahora consideramos que el carácter más definido de la célula cancerosa, ya se trate de elementos epiteliales o conjuntivos, constituye esta doble manifestación de: gran actividad de la fermentación y del metabolismo de desintegra-

ción (intensa glícolísis anaerobia) y escasa importancia de los procesos de oxidación (respiración atenuada), hemos de convenir en que los procesos fermentativos dominan el metabolismo de este tipo celular. La célula cancerosa es lo que es, por la actividad de sus procesos enzimáticos. El aumento de la capacidad de crecimiento y de proliferación del proceso canceroso hace suponer que las células tienen (o reciben) productos o sustancias que intensifican su metabolismo. Estas «sustancias anabolizantes» cuyo origen ha permanecido inexplicado, bien pueden proceder de órganos que normalmente las fabrican, y, dado el papel primordial de los fermentos en el metabolismo celular, no es aventurado suponer que sean de naturaleza enzimática.

Cuáles pueden ser estos enzimas intracelulares que así alteran la nutrición de los elementos de un tejido? Sí, como queda dicho, lo alterado son más que nada los procesos de crecimiento por una actividad anabolizante exagerada, lo lógico nos parece pensar en que se trata de enzimas digestivos, dado que ellos son los que más netamente y en forma predominante desempeñan este cometido en el organismo normal.—No es natural que un elemento anatómico cuyos principios digestivos se aumentan, sufra un proceso más o menos intenso de hipertrofia, ya que tiene mayor capacidad para digerir y asimilar? Así, no sería difícil explicar la hipertrofia inicial de las células cancerosas. <

Y es natural también que un elemento celular en estas condiciones esté mejor capacitado no sólo para funcionar por cuenta propia y en relativa autonomía, sino también para aumentar su capacidad carioquinética, proliferar y multiplicarse exhuberantemente, con ese derroche de energía que le permite su óptimo estado nutritivo.

Por el contrario, cuando estos principios digestivos (léase enzimas digestivos) son ya excesivos en el medio intracelular —por exceso de formación o falta de excreción— sobreviene fatalmente la autodigestión y consiguiente degeneración. Semejante actitud «hiperdigestiva» es, biológicamente, un acto de glotonería, egoísta e imprevisor, que en sí mismo lleva su castigo: la codicia rompe el saco! No sería otra la causa de la destrucción y ulceración finales de los tejidos neoplásicos; sería, pues, un caso particular de la autolisis. Los casos precoces de ulceración se explicarían así; los otros,

probablemente, por las dificultades circulatorias que el tumor trae a algunos de sus segmentos.

Por lo dicho hasta aquí, vemos en primer lugar que la tendencia proliferativa y ulcerosa del proceso carcinomatoso se explican de la manera más sencilla y satisfactoria.

Pero, ocurre preguntar: de dónde proceden estos enzimas digestivos? Creemos que sólo dos orígenes pueden tener ellos: o la célula «cancerizable» los elabora por sí misma, o los recibe de otras células glandulares. Y en este último caso? se trata de órganos que normalmente segregan fermentos digestivos o de grupos celulares que han adquirido por un motivo o por otro la facultad de secretar dichos enzimas y lanzar el exceso a la circulación para ser captado por el tejido predispuesto a ello? Queda también por explicar: 1.º. por qué y cómo se desvían de su finalidad y trayectoria normal, y 2.º. por qué se localizan en determinados órganos o tejidos? Se trata en todo caso de «sustancias anabolizantes dotadas de un tropismo especial» en virtud de causas o condiciones que es preciso analizar: propiedad del enzimo o del tejido?

Lo evidente para nosotros es que: ya sea el primitivo «órgano enzimopoyético» una de las glándulas normalmente (o eventualmente) encargadas de ello, o que lo sea un grupo de células que adquirió esa propiedad y la conserva, el tumor ya constituido forma un órgano en cuya nutrición los enzimas endocelulares han orientado el proceso metabólico hacia una fase de anabolismo predominante, base plástica de su crecimiento ilimitado. El tumor maligno (y probablemente también los benignos), constituye en su esencia un órgano cuya característica citobioquímica dominante es una función enzimopoyética cuantitativa o cualitativamente anormal.

Una primera conclusión podría ser formulada así: el proceso canceroso es esencialmente un hecho de orden nutritivo en que interviene una actividad anabolizante anormal de las células que integran el tumor, debido a principios digestivos de carácter enzimático que pueden ser elaborados por las mismas células o recibidos por vía sanguínea de otros órganos que normal o eventualmente los segregan. En el primer caso, las células han recibido una impulsión extraña (endógena o exógena) que orienta su metabolismo a esta actividad unilateral de tornarse en elementos casi exclusivamente glandulares. En el segundo caso (en el que talvez

tenga un papel de importancia —transporte?— los leucocitos), esas células no hacen más que captar y retener los enzimos que van a conferirles una hiperactividad nutritiva. Pero en ambos casos, el resultado será formar de este grupo celular un órgano alterado fundamentalmente en su metabolismo, orientado hacia una finalidad extrañamente asimiladora, que parece polarizar toda su actividad biológica.

I. —Si aceptamos que los enzimos digestivos provienen simplemente de los mismos órganos que en el estado normal los elaboran, la explicación nos parece en extremo sencilla. Se comprende, en efecto, que los fermentos digestivos (gástricos, pancreáticos, intestinales) puedan en determinadas condiciones reabsorberse —como tales fermentos o todavía al estado de prozímógenos o profermentos— y pasar a la circulación. Cualquier obstáculo (mecánico, inflamatorio, etc), a la secreción o excreción de los fermentos solubles del tractus digestivo producirá su reabsorción, y, arrastrados por la sangre o la linfa, y no destruidos ni eliminados, irían a fijarse a su vez en un órgano, cercano o distante, previamente adecuado para ello por un proceso irritable más o menos antiguo. Un trastorno local (compresión, flogosis, afección nerviosa) obrando en forma crónica a nivel del tubo digestivo o los órganos anexos bastaría para provocar esta reabsorción de los fermentos recién secretados o, ya excretados.

Por qué estos enzimos actúan fijándose electivamente en unos elementos y no en otros?; dicho en otros términos, por qué un órgano es más apto que otros para captar y retener los fermentos que circulan libremente en la sangre? Esto equivale a buscar la causa íntima de la localización de los bias- tomas en sitios predilectos. Nos parece que en ello deben tener participación activa los procesos irritativos de toda clase cuando obran en forma crónica, eventualmente los trastornos del desarrollo (en el sentido de Cohnheim) que actuarían provocando *in situ* un trastorno en las funciones de absorción o eliminación por alteraciones de la membrana protoplásmica: en suma, una especie de «pexía enzimática anormal», o bien, activando un fermento que la célula recibió en forma de prozímógeno.

Analizando más en detalle el proceso que esta hipótesis sugiere, veremos que habría primero una toxemia más o

menos intensa con destrucción, neutralización o eliminación compensadora de los fermentos —verdadera fase precancerosa, «diástasémica». Luego, faltando esta defensa (falla de los antifermentos?), los enzimos irían a localizarse en uno o más grupos celulares ya preparados para producir la neoplasia. Recordemos, a este respecto, que ya se conocía el «rebotamiento de los enzimos» por retención en los conductos excretores (lipasa sérica o pancreática —aumentada en las enfermedades del páncreas— y la determinación cuantitativa en sangre (diástasa, lipasa) —descarrilamiento de fermentos» (diástasa o amilasa pancreática— aumentada en los primeros períodos de las enfermedades del páncreas.

Si conceptuamos verosímil esta hipótesis, nos parece también lógico que por el hecho de la captación de enzimos a pequeñas pero continuas dosis la célula que está haciéndose cancerosa (especie de mitridatización) a su vez adquiera la propiedad de elaborar análogos o parecidos fermentos, y también la de formar células hijas viciadas como ella: nueva explicación de la persistencia del proceso y también de los hechos de generalización, metástasis y recidivas. Y hasta, forzando acaso la deducción, podremos hablar de una disposición congénita obtenida por un grupo celular, en el curso del desarrollo ontogénico, a esta anomalía nutritiva.

Los llamados factores predisponentes y los determinantes (Rondoní) quedan así mejor puntualizados y se esquiva la discusión, que hasta hoy fue siempre estéril, de sí el cáncer es un proceso local o general. Aun algunos caracteres de la «intoxicación» y de la «caquexia» cancerosa resultan en esta forma satisfactoriamente explicados: los trastornos nutritivos, la anorexia, la inanición, acaso se expliquen tanto por la falta de los citados fermentos en el tubo gastrointestinal, como por los productos anormales segregados por los elementos del tumor —de naturaleza diastásica más que química.

La aparición del proceso al comienzo de la senectud se explicaría por la participación de las células secretoras de fermentos en el fenómeno general de disminución de la permeabilidad capilar y celular y probablemente también en otros procesos de orden físico-químico igualmente alterados (osmorregulación, concentración de hidrogeniones, viscosidad sanguínea, etc.) que rigen la secreción y excreción glandulares. En efecto, este conjunto de alteraciones histológicas

y físico-químicas que caracterizan la «fisiopatología de la vejez» afecta también a los órganos digestivos, y dichas alteraciones obrarían: o viciando la secreción-excreción en las glándulas, o impidiendo su eliminación en la sangre, o favoreciendo su fijación en los tejidos predispuestos en la forma indicada (alteración de la membrana y por ende del recambio sero-plasmático por el factor localizador). El tumor entonces no es más que la exteriorización de una vieja y solapada rebelión contra 40 o 50 años de organotípismo.

Para explicar la variedad de tipos de los tumores malignos, creemos que basta tener en cuenta las distintas clases de fermentos causales: proteoiíticos, amilolíticos, lípolíticos, etc., etc. Es lógico suponer que un elemento anatómico adoptará funciones digestivas más o menos diferenciadas y acumulará sustancias, nutritivas o de reserva, de acuerdo con los enzimos digestivos, normales o anormales, que contiene, y sí en todos los casos sus funciones metabólicas dominantes serán de naturaleza fermentativa, en unos casos se distinguirá por sus propiedades glicolíticas, en otros sus efectos tripsícos, etc. (mientras acaso en el suero se podrá comprobar hechos precisamente contrarios de compensación). Asimismo, se comprende que se recargue según los casos de grasa (lipoma), de mucína (mixoma), etc., y aun de ciertos hidrocarburos como el adipocromo de Curríe, tan constante en los tejidos cancerosos ricos en grasa. Acaso ésta sea la clave para explicar también la mayor o menor malignidad de los diversos tumores. Pero hace falta un estudio detallado de los procesos químico-enzimáticos de cada neoplasia en relación con su tipo anatómico, y por lo tanto su análisis histo-químico individual.

Vemos, pues, que de esta manera no resulta difícil admitir una especificidad de causa para cada caso: en unos intervendrá la tripsina, en otros la pepsina, la lipasa, la ptialina, la amilasa, etc. Las llamadas «oncoproteasas», «oncoereptasas», etc., responsables de la indudable actividad digestiva de las células tumorales, nos parece poco o nada diferentes de los enzimos comunes, y las consideramos como un simple ejemplo de las diversas variedades de fermentos que puedan elaborarse en los distintos tipos de tumores.

Debemos acostumbrarnos a los conceptos y a los términos de: amílasemia, lípasemia, pepsinemía, tripsínemia..., y, consecuentemente, a los de: tumor amílasógeno, lipasógeno-

no, etc. En la fase que hemos llamado diástasémica (pre- cancerosa), la investigación, individualización y dosificación de los diversos fermentos en el suero, probablemente se verían dificultadas, sea porque estén combinados con las sustancias encargadas de su transporte (globulinas) o porque circulen como profeimentos.

Las dos propiedades que han sido señaladas como fundamentales en el proceso: proliferación citotípica en el sentido de Hertwig y proliferación autolítica en el sentido de Blu- mental, creemos que reciben con nuestra hipótesis una explicación tan sencilla cómo lógica, y los hechos de insuficiencia superficial e híperpermeabilidad celular (Kopaczewsky) nos parecen más una condición adyuvante que un factor causal; de la misma manera que el factor díscoloídalo, lá insuficiencia respiratoria anaerobia, la híperglícolísis y aumento del poder reductor, la asfixia, la intoxicación ácida, la autolísis metacelular, la híperlípoidínía, no representan para nosotros más que «síntomas», cuya importancia por cierto reconocemos. Igual valor (consecuencial e inespecífico) atribuimos a las innúmeras «horrotrofínicas» (necrohormonas, trefonas, blastí- nas, caríoclasinas) que se dice liberadas por la disociación de los complejos lipido- proteicos del tejido neoplásico. Aun la híperproteolísis y la actividad mítogenética creemos que son simples facetas del proceso, sin ninguna influencia patogéné- tica, por sí solas, en materia de carcinogénia, concepto que también nos vemos en el caso de aplicar a los múltiples factores endocrinos incriminados, que cuando más podrán favorecer (o frenar) la actividad fundamentalmente fermentativa de la oncogénesis. La elevada actividad anticitolítica (Freund y Kamíner) podrá asimismo ser importantísima, pero sólo es en nuestro concepto un caso particular de esta multiforme dinámica diastásica cuyos diversos aspectos deben ser individualizados en el orden bioquímico y en sus aplicaciones diagnósticas y talvez terapéuticas. El «antígeno canceroso» es en realidad variado como el factor primario en que se origina.

Sin prejuzgar del valor diagnóstico (discutido como todas las reacciones serológicas usadas en cancerología), recordemos las numerosas reacciones antienzimáticas (antitrip- síca, antipéptica), que han sido explicadas por fenómenos de absorción entre coloides del plasma y principios digestivos, propiedad que se ha considerado banal e inespecífica, como

lo son las modificaciones del índice antipéptico y antitripsico. A este respecto, deberemos indicar que para nosotros ya era un error querer atribuir a estas investigaciones un valor diagnóstico, pues sólo demuestran una faz hematológica del proceso, con todas las dificultades de técnica y de interpretación que ello supone, y tampoco vamos a concluir de nuestra parte, que estos hechos nos orienten a una noción exacta de causalidad. Lo mismo podríamos decir de otras reacciones como la de Thomas, basada en la existencia de enzimas de actividad reductora, y de todas las reacciones de orden lítico, de floculación o físico-químicas hoy utilizadas.

En otro orden de cosas, el comportamiento de las células cancerosas trasplantadas (que según Hansemann han perdido su diferenciación y han adquirido la facultad de vivir independientemente), corresponde bien a nuestra explicación, y lo mismo creemos respecto a los hechos de inmunidad (contra la inoculación).

II. — Sí aceptamos que la propiedad de elaboración excesiva de enzimas ha sido adquirida por la misma célula, la explicación nos parece también relativamente fácil. Pero entonces los mismos factores irritativos crónicos serán los que, por estímulos repetidos inciten al elemento celular a hacerse «enzimopoyético». Para el tubo digestivo, serán sobre todo los excesos alimenticios, el alcohol, los procesos inflamatorios y cicatriciales o el factor microbiano; para la piel, ciertas radiaciones o cicatrices; para el cáncer del alquitrán, algunos hidrocarburos; para el útero, los traumatismos genésicos o gravídicos, las infecciones o acaso el factor hormonal (parentesco químico de la folículna con el grupo frenanténico); para el seno, el exceso (o la falta?) de funcionamiento, los microtraumatismos de la lactancia, las mastitis crónicas o repetidas; para el epitelio labial o lingual el tabaco, etc. Y entonces estos y otros factores (productos químicos exógenos, hormonas, vitaminas, toxinas microbianas y hasta otros fermentos) serían a la vez determinantes y localizadores del proceso, en el sentido de activar talvez los profermentos celulares.

Se comprende que en este caso ya no serán los conocidos fermentos digestivos los que actúan, sino determinados «endoenzimos» (normales o anormales) que hace falta individualizar: oxidasas, reductasas, etc., etc., aunque de efectos en

el iondo idénticos. Y además de las díastasas endocélulares comunes que obran sobre glúcidos, lípidos y prótidos, habrá talvez que considerar otras de función especializada como las «purínolíticas»: adenasa, guanasa, xantinoxídasa, uricasa... Aun en el grupo de las díastasas proteidolíticas deberemos distinguir las proteidasas, protaminasas y peptidasas (Wílls- tátter).

Sólo que en este caso resulta menos clara la causalidad de la diferenciación de tumores y no sabríamos decir sí la célula elabora indiferentemente un fermento o selectivamente varios según su tipo histológico o de acuerdo con la calidad del excitante. En cambio, nos explica mejor los procesos de curación subsiguiente a un tratamiento quirúrgico o ra- dioterápico (local), así como las metástasis. Por otra parte, la evolución que debemos suponex' en este caso será un tanto diferente: la célula que al principio elabora fermentos sólo «para su uso- particular», terminaría después lanzando a la circulación un excedente que, neutralizado o eliminado fácilmente primero, acabaría por constituir una díastasesmía permanente, que en este sentido ya no corresponde a una fase precancerosa, sino todo lo contrario.

Sea como quiera, nos parece que esta hipótesis, encaminada a establecer la fisiopatología del proceso neoplásico y del canceroso en particular, explica suficientemente la mayor parte de los hechos observados en cancerología clínica y experimental y completa las conclusiones de la teoría írrí- tativa, si se quiere interpretando en una nueva forma la *dt* la selección celular (doctrina transformísta).

Y acaso habría que crear una nueva ley de patología celular: cuando un grupo celular modifica sus condiciones nutritivas orientándolas a una actividad fermentativa predominante y permanente, acapara esta actividad en forma exclusiva y con tendencia a hacer de él un órgano enzimo- poyético en general único.

Por lo dicho hasta aquí, podemos concluir que en este sentido no es imposible, sino al contrario, la aparición de neoplasías en todo ser organizado, sea éste animal o vegetal, cuyas células sean capaces de aumentar sus procesos digestivos enzimáticos en forma tan anormal que conduzca a una proliferación a la vez activa y desordenada. En tales condiciones, es perfectamente explicable el desarrollo de un tumor en cualquier ser organizado, especialmente sí por su

naturaleza pluricelular goza ya de una especialización cito- lógica y división del trabajo.

Deducciones etiológicas.—El estudio de la etiopatogenia de los tumores corresponde a la química biológica antes que a la embriología, bacteriología o parasitología. La carcinó- genia, es, fundamentalmente, un hecho estrictamente biológico, de desviación del funcionalismo celular normal; un proceso metabólico en que predomina, en forma estable, la facultad asimiladora celular por hiperactividad de los procesos enzimáticos de la citobiología un caso particular de la dinámica diastásica, que obliga a investigar en cada caso el o los fermentos determinantes de la modalidad nutritiva de cada blastoma, sin que haga falta recurrir a otras interpretaciones para explicar el* especial quimismo de los tumores ni su manera de crecer y proliferar. En la génesis de todo blastoma, cuya «capacidad zimógena» nadie discute hoy, debe buscarse ante todo una perturbación cualitativa o cuantitativa de los procesos de fermentación endocelular. Las sustancias ana- bolizantes que vician la nutrición de la célula cancerosa son sobre todo enzimas de naturaleza digestiva cuya procedencia u origen intenta precisar la hipótesis aquí expuesta.

Con ella se puede explicar los hechos, unánimemente aceptados, de que el cáncer es de naturaleza endógena; de que es una «neoformación atípica morfológica y funcional- mente, sin ninguna finalidad útil, de desarrollo progresivo en el tiempo e ilimitado en el espacio y de gran autonomía nutritiva»; de que la «toxina cancerosa» está en la naturaleza misma del paciente; de que el proceso canceroso es esencialmente bioquímico; de que es ante todo una perturbación celular y de que tiene un origen local; así como las alteraciones metabólicas y el hecho esencial del crecimiento y proliferación celular es en forma ilimitada.

Con ello queda también reducido a su justo valor el papel de los llamados factores predisponentes y desencadenantes o determinantes (agentes «cancerígenos» y lesiones «precancerosas») y se da una explicación satisfactoria a las analogías señaladas entre la célula cancerosa y la célula embrionaria, pero aclarando que las modificaciones del proceso de óxido-reducción y la misma hiperglicogénesis, indudables es verdad, son únicamente manifestaciones metabólicas de un hecho citobioquímico más trascendental, de naturaleza

esencialmente diástásica. Igual restricción hacemos a las innumerables modificaciones físico-químicas observadas en la sangre de los cancerosos.

Descartamos de hecho el factor microbiano como elemento etiológico directo: el hallazgo eventual de microorganismos en el tumor se explicaría simplemente o porque su preexistencia los hizo intervenir al principio como a cualquier otro agente de irritación crónica, o porque encuentran ese ambiente de abundancia nutritiva condiciones propicias para su implantación o pululación. Sí acaso algunos de ellos estimulan más eficientemente que otros a la célula «cancerí- zable», esta acción no tiene nada de específica.

Aun los casos raros en que la tumoración falta o hasta es reemplazada por pérdida de sustancia —retracción del tejido en escirros atrofíeos y úlceras corrosivas— son fácil mente comprensibles si se considera que el efecto autolítico de los factores diástásicos acumulados por las células, en veces se sobrepone a la fase asimiladora: excoiación o exulceración aparecen entonces casi sin dar tiempo al nódulo, excrescencia o infiltración habituales; por rápida que sea la actividad ca- rioquinética, una destrucción «contraproducente» e imprevista se anticipa al proceso neoformador celular, y el efecto pro- teolítico (digestivo) ataca por igual a los elementos vecinos y al propio tejido del blastoma. Pero lo «normal» es, como se sabe, que el tumor crezca siempre, aunque declínen las condiciones nutritivas del organismo y aunque una parte de su masa experimente procesos de degeneración o necrosis, pues la parte indemne prolifera de modo ininterrumpido y progresivo; ahora bien, con nuestra hipótesis, ambos casos tiene una base firme de interpretación.

Sí ahora aplicamos estas nociones a la experimentación, deberemos tener presente que tanto las trasplantaciones como los cultivos deben inspirarse en este criterio, que acaso conduzca a nuevos descubrimientos y mejores resultados, pues así se atendería mejor a los requerimientos nutritivos del tejido utilizado.

Por lo demás, nos consideramos autorizados a aplicar nuestra hipótesis (siguiendo el prudente consejo de Borst) no sólo a los tumores malignos (heterotípicos) sino también a los benignos (homotípicos u homólogos); pues sólo hallamos en unos y otros una diferencia de grado o de calidad en el estímulo enzimático determinante.

Deducciones profilácticas y terapéuticas.—El criterio sobre las medidas de prevención y tratamiento de los tumores malignos, si se acepta los conceptos etiopatogénicos aquí expuestos, debe ser revisado y, talvez, parcialmente modificado.

Cabe preguntarse, pues, si sería posible intentar, aislada o conjuntamente: 1º.) ya sea evitar la hiperproducción de tales fermentos o desviar de algún modo su reabsorción; 2º.) ya sea destruirlos—sin peligro para el organismo—mediante sustancias que los neutralicen o precipiten; 3º.) ya sea impedir su localización (fijación) o al menos, atenuar su acción local.

Por lo pronto, creemos que a este último fin contribuirá eficazmente la supresión de toda clase de factores irritativos crónicos, cuyo modo de acción ya sabemos en qué consiste según nuestra hipótesis (pero entendámonos: supresión en los «predispuestos»).

La elaboración excesiva de fermentos podrá corregirse sobre todo con una buena higiene alimenticia (?); pero es posible que determinados agentes químicos o físicos sean capaces de inhibir la actividad secretora, y verosíblemente así se expliquen los buenos efectos (aunque inconstantes) de la radio o radiumterapia y acaso de ciertos compuestos quimioterápicos o glandulares y hasta de la piritoterapia o de ciertas infecciones como la erisipela. La «radiosensibilidad» en este sentido resulta muy fácil de explicar, aun en el sentido que Bergonié y Tribondeau han dado a las leyes de la radiosensibilidad de las células y con las especificaciones de Regaud y Nogier. Pero nuevas técnicas deberán orientarse de acuerdo con este criterio de la carcinogenia y no olvidar el origen acaso remoto de los enzimas causales.

La destrucción de los fermentos en circulación acaso requiera investigaciones particulares encaminadas a descubrir si predomina una clase de enzimas o si intervienen varios. En este sentido, creemos que deberá buscarse la posibilidad de encontrar productos (químicos, hormonales o vitamínicos y aun fermentos y anti-fermentos adecuados) capaces de actuar en forma específica. Tales, por ejemplo, los cuerpos alcalinos o las sales de los metales pesados sobre la pepsina, etc.—siempre que simultáneamente se elimine el factor estimulante representado por la lesión crónica localizadora. Es claro, en efecto, que de acuerdo con estos conceptos la tera-

péutica empleada deberá en cierto modo ser también específica, esto es, adaptada en cada caso al principal fermento que se supone causante del proceso (de acuerdo con la investigación hísticoquímica o serológica por ejemplo). Desde este punto de vista, creemos que la química de los tumores deberá ser revisada, con el criterio de relacionar el tipo anatómico de cada neoplasia con su estructura químico-enzimática, pues juzgamos que en este sentido, unos serán preferentemente «lípóferos», otros «glucíferos», etc.

El desconocimiento de estos conceptos explicaría talvez lo relativo (por decir lo menos) de las medicaciones químio-terápicas actuales, como el eventual éxito de ciertos preparados a base de metales coloidales pesados (plomo, cobre). Acaso no sea otro el mecanismo de acción de los preparados de As como la Delbíase y el del Neophage (cuya composición se diría inspirada siquiera parcialmente en estos principios, pues utiliza por una parte un fermento, saccharomyces, y por otra, minerales como el F, Mn, Mg, Cu).

Como entre los métodos nuevos de tratamiento se cita a menudo el veneno de cobra Monolessor y Tonguet), aclaremos que las reabsorciones observadas (en tumores experimentales del ratón) han sido atribuidas precisamente a una acción diastásica sobre los fosfátidos y nucleínas celulares (Delezenne, Ledel, Fomeau). Los autolizados de Fichera F 365 y los productos similares Splendotherán y producto de Klein deberían sus propiedades a la acción «oncolítica» (?) de varios tejidos y órganos.

De acuerdo con estos datos, consideramos también que el tratamiento quirúrgico o radiológico, sea cualquiera el tiempo en que se lo aplique, es simplemente paliativo, da curaciones «radicales» sólo eventualmente y no pone al abrigo de la generalización o recidiva, sino cuando por suerte para el enfermo esa función enzimopoyética aún no ha sido muy desarrollada, o bien, si tal tendencia se ha corregido también, espontáneamente o por otros medios. Y, eventualmente (aunque acaso no raramente) deberemos prestar menos atención al tumor en sí que a los fermentos solubles de un órgano lejano y al parecer inocente, estableciendo al efecto (y aun cuando el enfermo lo juzgue extraño) un tratamiento médico o quirúrgico del segmento gastroentérico o pancreático incriminado.

Así entendemos la terapéutica integral y sobre todo cau-

sal de la carcinomatosis (cuya manifestación visible es el tumor). A mayor abundamiento, los intentos recientes de curación mediante la crioterapia (invernación) no indican en nuestro concepto más que una inhibición de esos mismos procesos enzimáticos que ya no tienen la temperatura óptima requerida: ingenioso aunque empírico medio de atenuar la acción fermentativa. No otra cosa significa el hecho (observado por Smith y Fay) de que los órganos cuya temperatura es inferior a la de otras partes del cuerpo, rara vez son asiento de tumores o metástasis.

La inmunidad que aparentan tener ciertos reptiles y batracios venenosos queda igualmente explicada con nuestra hipótesis si aceptamos que su misma ponzoña es, virtualmente, antifementativa... aunque, de nuestra parte, seguimos reclamando que se investigue sí, desde el punto de vista terapéutico, estos venenos neutralizan toda clase de enzimas indiferentemente o si su eficacia es mayor cuando se aplican selectivamente.

Un breve inventario de la cancerología al finalizar el cuarto decenio de este siglo nos va a mostrar la realidad de su pasivo (agentes cancerígenos) y de su haber (arsenal terapéutico). El fiel de nuestra balanza será el proceso fermentativo celular, que para nosotros constituye la base del crecimiento y proliferación (así como juzgamos que a ese factor debe atender toda medida de profilaxia o tratamiento). Los comentarios quedan a juicio del lector.

<p>Agentes cancerígenos habituales (no siempre «necesarios» ni suficientes)</p> <p>A. Inciertos o eventuales (a menudo subsidiarios de los anteriores)</p>	<p>Factores etiopatogénicos incriminados (todos inespecíficos)</p> <p>Irritación crónica: mecánica (cicatrices, trauma, lesiones inflamatorias preexistentes); actínica (radiaciones por rayos X, radium, sol); química (ántrax, As, alquitran, parafina, petróleo, alcohol, tabaco); bacteriana o parasitaria.</p> <p>Edad avanzada, herencia.</p> <p>Medio (especialmente proteico y alimenticio, racial, etc.)</p> <p>Estímulos internos «autotóxicos» (endocrinos, gestación).</p> <p>Condiciones anatómo-topográficas de ciertos órganos y tejidos.</p> <p>Restos embrionarios (heterotopías tisulares o celulares).</p>	<p>Proceso fermentativo celular</p>	<p>Medios terapéuticos ("preventivos" y curativos)</p> <p>Cirugía</p> <p>Radio y radiumterapia</p> <p>Fototerapia</p> <p>Termo y frígoterapia</p> <p>Electroterapia</p> <p>Fulguración y termopetración</p> <p>Ionización (cataforesis)</p> <p>Quimioterapia Bioterapia (sueros, vacunas, toxinas y antitoxinas, opoterapia, enzimas)</p>
--	--	-------------------------------------	--

ORIGIN OF MALIGNANT TUMORS

SUMMARY.—On the basis that the cancerous process represents a predominance of the anabolic or assimilative phase of cellular activity over other aspects of metabolism, it is suggested this change in metabolism is brought about through «anabolic substances» of an enzymic nature—possibly digestive enzymes—which may either be elaborated by the cell itself or received through the blood stream from other organs which, normally or otherwise, secrete them. In the latter case, some barrier (mechanical, inflammatory, etc.) to the secretion or excretion of the soluble ferments of the digestive tract may cause their reabsorption, so that they travel through the blood or lymph and become localized in some organ, near or remote, previously prepared to receive them by an old or new irritative process. Furthermore, this host cell or group of cells may acquire the capacity to produce similar ferments or enzymes, and to form daughter cells with the same ability. If, on the other hand, one considers that the excessive enzymes are originally created by the cell itself, the precipitating factor may again be a chronic irritation which would cause an excess secretion of enzymes. These enzymes would not be digestive ferments, but other normal or abnormal «endoenzymes» not yet individualized. This theory would explain many of the phenomena seen in cancer, including predisposing and determining factors, cancer intoxication and cachexia, variety of tumors, and so on. The microbial factor may be discarded altogether except as it may be involved in irritation. Should the enzyme theory be accepted, the chief problems in prevention and treatment would be: (1) to avoid excessive production of such ferments or to prevent their reabsorption; (2) to destroy them without danger to the organism by means of neutralizing and precipitating substances; and (3) to prevent their localization, or at least to attenuate their local action.