

Las siembras en huevos parecen dar, por lo menos, resultados tan satisfactorios como los cultivos, y producen resultados positivos entre 4 y 7 días, abreviando el plazo requerido para la identificación de los bacilos. Estudios comparativos, más detenidos, realizados más tarde, confirman estas cifras preliminares; en la publicación original se dan más detalles sobre estos estudios.

Microorganismos ácidosresistentes atípicos y no patógenos

De la Colección Americana de Cultivos típicos, se obtuvieron *Mycobacterium avium*, *M. smegmatis*, *M. butyricum*, *M. lactiola*, *M. butyricum*, *M. lactiola*, *M. fortuitus*, *M. marinum*, y *M. phlei*, tratándose en las formas descritas. El *M. smegmatis* produce en 4 días, a 37°C., lesiones muy diferentes de las obtenidas con *M. hominis* y *M. bovis*, muy estriadas, de color rojizo, y con apariencia granular. El *M. fortuitus* también produce lesión, en 5 días, muy brillante, levantada, de color parduzco, y muy distinta de la obtenida con los bacilos patógenos humanos. Los restantes microorganismos no producen lesiones en la membrana coriolantoidea.

Obtuvimos un cultivo ácidosresistente atípico, a partir de un lavado gástrico, y el Departamento de Salubridad de Ontario nos proporcionó 32 más. Ninguno de ellos produce desarrollo en la membrana corioalantoidea, en 10 a 12 días, a 37° C.

Discusión

Nuestros resultados indican que los métodos de cultivo en huevo germinado son tanto o más sensibles que los métodos convencionales en medios a base de huevo. Esto es cierto tanto para las siembras en la membrana coriolantoidea, como en la yema; aunque esta última técnica es algo más fácil, presenta el inconveniente de no producir colonias o lesiones que puedan tomarse como típicas. El tiempo necesario para la siembra no es excesivamente largo: en cinco minutos, dos técnicos pueden inocular tres huevos bajo la membrana, tres en la yema, y sembrar tres tubos con medio artificial.

No hemos terminado hasta ahora el estudio detallado de las lesiones producidas por bacilos ácidosresistentes típicos, atípicos y no virulentos, pero podemos afirmar por adelantado la posibilidad de identificar las cepas típicas. Se trata, sin duda alguna, de un método conveniente para enriquecer los cultivos, previo a la inoculación en animales. Los métodos de cultivo en huevo, permiten abreviar el plazo necesario para el establecimiento objetivo de la presencia de bacilo tuberculoso en el material patológico, y en particular en los esputos.



ONCOLOGIA

ALGUNAS OBSERVACIONES SOBRE LA EVOLUCIÓN NATURAL DEL CÁNCER EN EL HOMBRE

Dr. J. ENGLEBERT DUNPHY

Profesor auxiliar de Cirugía, Escuela de Medicina de Harvard

Los cirujanos aceptan, en términos generales, que el proceso evolutivo del cáncer es constante e irrevocable, en relación con el tipo histológico del tumor. Si se han descrito detenciones o hasta regresiones del crecimiento neoplásico, se han achacado a observación defectuosa, sin que se haya consi-

"New England J. M." 2 feb., 1950

derado la posibilidad de cierta resistencia natural al cáncer. La tesis que se sostiene en estas líneas, es que las neoplasias malignas pueden pasar por períodos de detención y de regresión, alternados con otros de crecimiento, cuyo fenómeno parece poderse atribuir, por lo menos en parte, a la resistencia local de los tejidos. Aunque las pruebas son indirectas y se apoyan en indicios, este punto de vista, como hipótesis de trabajo, tiene aplicaciones prácticas en el tratamiento del cáncer y en la apreciación de los métodos del tratamiento.

Regresión espontánea del cáncer

Caso I. — Una mujer de 54 años ingresó en el hospital a causa de dolores en el bajo vientre, que duraban desde hacía 6 semanas y que coincidían con pérdida de peso considerable. El examen físico no descubrió otra anormalidad que una gran hernia ventral y una masa dura y no sensible en el fondo de saco de Douglas, sin punto de separación con el útero, al cual inmovilizaba. La laparotomía exploradora reveló una masa nodular dura en la pelvis, de naturaleza carcinomatosa; el ovario derecho se conservaba normal, pero los anexos y la cara posterior del útero estaban incorporados a la masa. La palpación del abdomen reveló la presencia de núcleos similares diseminados en la superficie del mesenterio. No se registraron metástasis en el hígado. La biopsia demostró que el tumor estaba compuesto de tejido carcinomatoso microcelular. La extirpación de la lesión se consideró imposible. Se reparó la hernia ventral y se cerró la herida operatoria.

Durante dos años, la paciente tuvo ataques dolorosos, intermitentes, en el bajo vientre. En este momento, sin embargo, empezó a mejorar, de modo que, al sentirse en perfecta salud, no apareció por el hospital durante 7 años.

Entonces reingresó con la queja de una masa en la ingle derecha, la cual había aparecido un año antes, pero que no le había provocado dolores, no obstante su crecimiento progresivo. El examen general reveló el buen estado de la paciente. El tumor original, en esta nueva inspección, resultó impalpable, y el útero se notaba completamente libre.

La radiografía del tórax puso de manifiesto la presencia de sombras nodulares difusas en ambos campos pulmonares, evidente expresión de metástasis miliares.

La lesión inguinal se encontró formada de una masa encapsulada de ganglios neoplásicos, extirpados por fácil escisión. El examen histológico comprobó la presencia de tejido ganglionar invadido rápidamente por un carcinoma del mismo tipo que el tumor primitivo, es decir, que podía presumirse que se trataba de una metástasis.

Durante el año y medio siguiente, la enferma perdió 10 kilogramos de peso. No se apreció, sin embargo, la recurrencia del tumor ni, por otra parte, la carcinomatosis miliar del pulmón progresó, como pudo verse al ser examinada de nuevo por radiografía.

Otro año después volvió al hospital a causa de un nódulo blando del cuello, el cual resultó ser un lipoma benigno. En este tiempo no se apreciaron masas palpables en el abdomen. La radiografía pulmonar no dió muestras de difusión de las antiguas sombras, por lo que las presentes se interpretaron como residuos fibrosos.

En el momento presente, después de 13 años de haber descubierto el tumor abdominal inoperable, de naturaleza evidentemente carcinomatosa, la paciente vive en completo estado de salud y, en apariencia, libre de neoplasia activa.

El caso anterior se ha descrito para demostrar que el cáncer puede seguir una marcha regresiva en forma espontánea. Aunque esta evolución no es la habitual de las afecciones neoplásicas, es con probabilidad más frecuente de lo

que se ha supuesto. La literatura consigna varios casos de curación que podríamos llamar natural, aunque en todos falta la confirmación histológica del diagnóstico. Más recientemente, MC-SWAIN describió un caso de sarcoma de Ewing en el cual las metástasis pulmonares parecieron desaparecer. DAVIS cita también 2 casos de carcinoma de la vejiga, la regresión de los cuales fué completa después de la uréterosigmoidostomía.

El hecho no se ha comprobado de que «el cáncer es una evolución progresiva, sin sujeción a reglas, autónomo y en relación con el huésped únicamente por lo que se refiere al riego sanguíneo». Hay que contar sin duda con otros factores, exógenos y endógenos, cuya alteración, incluso en los finales de la neoplasia, pueden determinar su disolución. Si este concepto es correcto, resulta de la mayor importancia porque demuestra la posibilidad de resistencias naturales por parte del organismo, aparte de que no es necesaria la destrucción total de la neoplasia para las supervivencias calculadas en 5 años.

Detención prolongada o inactividad de la neoplasia

La resistencia natural a la extensión del proceso neoplásico fué concepto aceptado por varios notables patólogos del pasado, cuyo punto de vista parece sostenido por la infiltración de células redondeadas y por la fibrosis de ciertos tumores. Los estudios experimentales de trasplante de tumores, acusan considerable demostración de la activa resistencia por parte de algunos huéspedes. EWING ya sostuvo, en otros tiempos, que «el linfocito es un agente importante en la defensa contra la evolución tumoral». El caso siguiente es demostrativo:

Caso II. — Una mujer de 69 años ingresó en el hospital a causa de coleditiásis. Había perdido unos 10 kilogramos durante el último año, lo que ella se explicaba por el régimen que estaba obligada a seguir. En otro hospital, había sufrido la amputación de la mama derecha, cancerosa, 14 años antes.

El examen físico puso de manifiesto un estado general debilitado. La cicatriz operatoria de la mastectomía no presentaba señales de recurrencia.

Se operó pocos días después de colecistectomía y, de paso, de apendicectomía. Los estudios patológicos revelaron que en la vesícula se encontraban varios cálculos y que las paredes eran fibrosas. Sin embargo, en aquellos momentos el Departamento de Patología había emprendido el estudio sistemático de los apéndices en busca de tumores carcinomatosos; en este caso se encontró que en la extremidad del órgano se hallaba un grupo de ácinos irregulares cuyas células presentaban actividad mitótica. Se fijó el diagnóstico de carcinoma metastásico del apéndice, con células del mismo tipo que las del tumor primitivo de la mama.

Durante la convalecencia se presentó una pleuresía, en cuyo líquido se hallaron células cancerosas.

Nueve meses después, la paciente se encontraba bien y, dos años más tarde, el estado no había variado aparentemente. La enferma recuperó el peso que había perdido.

En este caso, es patente el hecho, teorizado, de que las lesiones metastásicas pueden permanecer inactivas durante largos períodos. La recurrencia local del cáncer en la herida operatoria varios años después de la intervención, es observación corriente, lo que confirma que la evolución maligna puede detenerse gracias a la influencia de factores biológicos desconocidos. El caso que hemos acabado de citar aduce nuevas pruebas de que las células con todos los requisitos histológicos para ser consideradas malignas, permanecieron inactivas probablemente desde 16 años antes, en el momento en que se practicó la mastectomía original.

En otra circunstancia, la de una mujer de 55 años (*Caso III*), el cáncer se-

cundario del hígado progresó con tanta lentitud que la paciente permaneció sana y activa durante dos años; sin embargo, el cáncer metastásico del ovario, no identificado por palpación en el momento operatorio, llegó al volumen de 12 cm. en menos de 6 meses. Podrían citarse numerosos ejemplos de la evolución extraña de ciertos tumores metastásicos, especialmente los propagados por la vía sanguínea; por ejemplo, los hipernefomas y los cánceres tiroideos con frecuencia forman grandes lesiones metastásicas solitarias, en tanto que la tumoración inicial es tan reducida que apenas puede reconocerse. La rareza de lesiones metastásicas en el bazo, no obstante el hecho de que este órgano es apropiado para el infarto, implica que las células tumorales encuentran en el tejido esplénico condiciones poco favorables para su evolución.

Por último, el crecimiento explosivo de ciertas variedades de cáncer después de períodos prolongados de lenta progresión o incluso de completa inactividad, puede interpretarse como una súbita carencia de defensas en el organismo del huésped. Esto aparece algunas veces poco después de los procedimientos quirúrgicos, aunque suele incriminarse a la escisión incompleta con siembra de células cancerosas en los vasos sanguíneos y linfáticos. El verdadero mecanismo es, con toda probabilidad, mucho más complejo, puesto que el fenómeno opuesto es también común, esto es, la larga detención del cáncer después de la resección paliativa. Como ejemplo de la primera de estas eventualidades, podemos citar la de un hombre de 49 años (Caso IV) quien, después de una colotomía por carcinoma del colon ascendente, murió a las 10 semanas de una metástasis masiva del hígado.

En este último paciente, las apariencias clínicas indicaban la presencia de un tumor de crecimiento lento, de más de dos años de duración, con ganglios afectos pero sin otras metástasis viscerales apreciables. Después de la extirpación de la lesión primitiva aparecieron las metástasis hepáticas a un ritmo acelerado. En las circunstancias de este hombre, es casi imposible evitar la conclusión de que el procedimiento quirúrgico precipitó la terminación fatal, tal vez al forzar el paso de las células tumorales en el torrente de la vena porta en el rato de manipular el tumor. En este caso se presumiría que el hígado representaba un campo más fértil para las células malignas que su asiento primitivo.

Además, no sólo la cirugía puede contribuir a estas reacciones súbitas y explosivas del proceso canceroso; es bien conocida la evolución silenciosa de algunos cánceres recurrentes del intestino, a veces durante años, hasta que, de pronto, en un período que se cuenta por semanas, provoca la muerte del enfermo. También ocurre lo mismo en algunos melanomas metastásicos, aparentemente inactivos hasta que se diseminan bruscamente en forma de metástasis numerosas y de gran tamaño, en diferentes vísceras. La cuestión que hay que preguntarse no es qué factor ha provocado el despertar de la lesión, sino qué agente mantuvo tanto tiempo inactivos a los elementos malignos de la misma.

Comentario

El único método reconocido hoy para tratar el cáncer, es la destrucción total de la lesión, por la cirugía o por la irradiación, antes de que la lesión se disemine. Sin embargo, nadie puede ignorar el hecho de las curaciones espontáneas, por lo menos aparentes durante más de 10 años, sin destrucción de la totalidad de las células cancerosas (casos I y II), así como la posibilidad de que el intento de destruir las lesiones cancerosas pueda quebrantar las defensas del huésped, como en el caso IV. Desgraciadamente, no contamos hoy día con un método biológico que prejuzgue la tendencia evolutiva de un tumor antes de la operación, de modo que el cirujano carece de indicaciones y debe dejarse

guiar por las reglas generales de la escisión radical en toda circunstancia. No obstante, con interés creciente en los fenómenos biológicos y en los aspectos histológicos de las neoplasias, tal vez sea posible, en el futuro, que la selección de los candidatos para la resección radical recaiga sólo en los pacientes que puedan beneficiarse del procedimiento, para rechazar aquellos cuya probabilidad es que se expongan a más peligros que a beneficios. De este modo, podrá ser posible determinar las curvas de evolución de un determinado tumor de manera que se pueda proponer la extirpación en los períodos de inactividad y no en los momentos activos.

En este respecto, merecen consideración cuidadosa las tentativas de retardar el crecimiento de los neoplasmas muy malignos por la radioterapia preoperatoria.

Al proyectar el tratamiento de una neoplasia, el cirujano debe proponerse conocer lo que se podría llamar su «conducta biológica», con los datos obtenidos de la historia, del examen físico y de la observación radiológica. Siempre que un cáncer recurra localmente o en forma de metástasis solitaria, pasado un año de la operación primitiva, está indicado reoperar, aunque el procedimiento sea de gran magnitud; el simple hecho de que la recurrencia aparezca limitada es como prueba biológica que sugiere un alto grado de resistencia natural. Cuanto más prolongado sea el tiempo después del cual reaparece una neoplasia, más radical deberá ser la indicación de nuevo procedimiento quirúrgico. La recurrencia inmediata, por otra parte, indica la observación pasiva del proceso evolutivo, puesto que pueden aparecer numerosas metástasis en varios puntos, imposibles de operar por su dispersión. Las grandes tumoraciones malignas, llamadas «inoperables», sin ganglios invadidos y sin metástasis distantes, representan también aumento de la resistencia orgánica, de modo que el pronóstico podrá ser bueno si se consigue extirpar la lesión, con todos los riesgos aceptados de antemano.

En las lesiones que se han extendido más allá de los límites posibles para la escisión quirúrgica, la situación se presenta muy compleja. Los resultados excelentes que se obtienen algunas veces después de la resección paliativa señalan la necesidad casi imperiosa de escindir en todos los casos primitivos, en especial los de asiento gastrointestinal.

La función de los ganglios linfáticos para impedir la diseminación de la lesión primitiva, ha sido poco considerada por los cirujanos; en general, los ganglios se consideran como receptáculos pasivos de las células malignas, pero, por lo menos en los cánceres de la cara y de la lengua, hay razones para suponer que su escisión, al mismo tiempo que la lesión primitiva, es menos eficaz que si esta segunda extirpación se demora cierto tiempo. Se razona, en esta circunstancia, que los ganglios linfáticos pueden detener las células transeúntes en el momento de la manipulación quirúrgica, por lo cual, su ausencia favorecería la más rápida diseminación. En el estado actual de nuestros conocimientos, se vacila en aplicar este razonamiento en el caso del cáncer de otras partes del organismo, aunque, según se conoce más la biología de las neoplasias, más plausible parece este punto de vista.

Es de gran importancia el hecho de que la velocidad de crecimiento de las lesiones metastásicas varíe en las zonas distintas en que se asientan; no debe vacilarse en la operación de ciertas recurrencias dolorosas o rápidamente progresivas por el simple hecho de que se comprueben metástasis alejadas. Este procedimiento puede dar al paciente algunos meses o hasta algunos años de bienestar.

En lo que se refiere a los métodos no quirúrgicos de tratamiento del cáncer, también es de la mayor importancia conocer las características evolutivas de la

tumoración, como es ejemplo excelente el empleo de hormonas en el tratamiento del cáncer mamario. Como es bien sabido, la metástasis de este carcinoma puede permanecer latente durante años sin tratamiento, por lo que no será indicado el empleo sistemático de las hormonas, cuya acción es insegura y, en todo caso, sólo paliativa. Es posible que el empleo de estrógenos o de andrógenos active una lesión que, de otro modo, hubiera permanecido detenida.

El mismo argumento puede esgrimirse contra el empleo sistemático de la irradiación después de la cirugía radical. Hasta no disponer de documentación más precisa, parece más prudente esperar la reproducción y tratarla vigorosamente, que emplear a ciegas una ligera dosis de rayos X sin saber el tipo de lesión que se ataca. Además, es posible que las dosis ligeras puedan reactivar la malignidad del tumor.

En resumen, parece que al encontrarnos ante un tumor que escapa a la indicación de irradiarse o de someterse a la cirugía, con la certeza clínica de su escasa actividad y con ausencia de síntomas, es mejor observarlo pasivamente que intentar luchar con él en forma que en todo caso será paliativa. Si la observación revela la presencia de síntomas, se probarán los medios de la irradiación, de la quimioterapia o de la hormoterapia.

En la apreciación de todo método empleado contra el cáncer, se tendrá en cuenta que las regresiones y las detenciones de la evolución pueden ser espontáneas, por lo que no se achacarán al agente empleado hasta que su comprobación se apoye en bastante número de casos.

PEDIATRIA

OBSERVACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA CON LA AMINOPTERINA

Dres STEPHEN D. MILLS, J. M. STICKNEY Y ALBERT B. HAGEDORN

De la Sección de Pediatría y la División Médica de la Clínica Mayo Rochester, Minn.

LAS publicaciones recientes de FARBER y sus colaboradores acerca del tratamiento de la leucemia aguda infantil, de extenso y creciente interés, han despertado la esperanza de poder mejorar los síntomas de esta enfermedad fatal, con posibilidad de provocar notables remisiones y de hacer más agradable lo que resta de vida a estos pacientes.

En el curso de las investigaciones sobre la leucemia y otros estados similares, de naturaleza neoplásica, FARBER apreció lo que se ha llamado el «fenómeno de aceleración» en la sangre y la médula ósea de los niños leucémicos tratados con el ácido fólico o sus **conjugados**, como la diopterina (ácido pteridilglutámico) o la preteropterina (ácido pteroiltriglutámico); después de la administración de estas sustancias, se demostró a la necropsia la notable hiperplasia medular, así como en otros puntos interesados por el proceso leucémico. Los autores razonaron que, si el ácido fólico o sus **conjugados** aceleraban dicho proceso, se podía preparar un antagonista de estas sustancias para retardar la evolución de la enfermedad o hasta detenerla por completo. Pronto se consi-