

Sesión científica del día 16 de marzo de 1931.

PRESIDENCIA DEL DR. PI SUÑER

## Estudio experimental para crear una resistencia a la aparición del cáncer experimental en los animales.

POR EL DR. VICENTE CARULLA RIERA

Esta será la tercera publicación que hacemos sobre nuestras experiencias para ver de crear una resistencia a la aparición del cáncer experimental, mediante el empleo de unos extractos embrionarios. La primera nota se resumió en una comunicación presentada al Congreso para el Progreso de las Ciencias que tuvo lugar en Barcelona en la primavera de 1928 y la segunda, otra comunicación al Congreso Internacional del Cáncer de la Piel, también celebrado en Barcelona, en octubre de 1929. En ambas publicaciones exponíamos los anteriores resultados de nuestras experiencias. En esta comunicación expondremos los nuevos resultados experimentales de este último año de trabajo, y resumiremos los trabajos experimentales que venimos realizando con este fin determinado, desde hace cinco años, en forma de constante labor en la esfera de nuestro modesto alcance. Creemos que nuestras primeras ideas sobre la posibilidad de crear un estado de inmunidad para el cáncer experimental, pueden innegablemente confirmarse con los hechos experimentales obtenidos.

Dejemos aparte, para no alargar este tema, cuánto se refiere a la historia de la cancerología experimental, porque ya es sobradamente sabido que en el laboratorio, para los trabajos de experimentación es posible obtener cánceres en distintos animales, especialmente en los ratones y la gallina, trasplantando y sosteniendo seriadamente por ingerto en las debidas condiciones de técnica, un tipo de tumor maligno espontáneo. Por todos es sabido que existe también otro medio distinto para obtener el cáncer experimental, en el verdadero sentido de la palabra, gracias a la irritación de la piel en determinados animales de laboratorio, con diversas sustancias cancerígenas y entre ellas principalmente el alquitrán. En el conejo, con mayor rapidez que en los ratones, irritando con frotés sucesivos de alquitrán, la piel de la oreja, se consigue desarrollar un tumor con las mismas características histológicas de los epitelomas. Avancemos la idea ya en este momento, de que nuestras experiencias se referirán a esta segunda modalidad de la cancerología experimental, al cáncer por irritación con el alquitrán, aunque para historiar antecedentes científicos fundamentales para nuestras ideas nos refiramos y citemos antes algunas experiencias clásicas que tuvieron lugar con el cáncer espontáneo, transmitido por ingerto.

Como no puedo prescindir de citar aquellas consideraciones preliminares de la moderna cancerología experimental que al presentar nuestras doctrinas y experiencias hemos de reconocer como ideas básicas para nuestro punto de vista, comenzaremos por exponerlas de un modo esquemático y resumido.

Badsford, Murray y Haaland, demostraron que la curación espontánea por reabsorción de un cáncer en la rata, creaba cierto estado de resistencia para nuevas trasplantaciones y que así, en la práctica, es posible, gracias a ingertos insuficientes o de tumores poco violentos en malignidad, que fácilmente pueden reabsorberse, crear un estado de resistencia aún para ingertos de tumores muy violentos.

Esta supuesta inmunidad es corta y parece ser que desaparece dos meses después.

Dingern y Sticker demostraron que incluso con autolizados de tumores, por inyección subcutánea, puede crearse un estado de resistencia para nuevas trasplantaciones de dichos tumores malignos. La supuesta inmunidad que crean estos autolizados es también muy corta, ya que para que la resistencia se produzca, deben administrarse simultáneamente con el ingerto.

Jentzer, Ehrlich, Flexner y otros autores han podido comprobar que incluso valiéndose de

tumores de características histológicas distintas, puede crearse cierto grado de resistencia tanto más manifiesto, sin embargo, cuando más afín es la característica histológica del injerto.

Borrel y Bridé obtuvieron cierto grado de resistencia al injerto, valiéndose de extractos de órganos normales homogéneos, practicando a la vez inoculaciones subcutáneas con i. c. c. de una maceración de tejido hepático y esplénico.

Precisamente en estos hechos, Ehrlich fundó el principio de paninmunidad, desde el momento que era posible crear refractariedad al injerto de tumores espontáneos, valiéndose de extractos de tumores de estructura histológica diversa y aún de células de tejidos normales.

Lewin consiguió crear un estado manifiesto de resistencia para las trasplantaciones cancerosas en la rata, previo injerto de tumores malignos de animales de otra especie, tal como procedentes del topo.

Ehrlich definía, pues, con un término apropiado, la paninmunidad, esta especial circunstancia biológica, en virtud de la cual con injertos de tumores de constitución histológica distinta o con inyecciones de sus extractos, y aun a veces, por excepción, con tejidos normales diversos, es posible la producción de estados de supuesta inmunidad, aunque, desde luego, la intensidad de esta acción sea menos manifiesta y más problemática a medida que la especie y la histología separa más la procedencia zoológica y las características citológicas del tumor, contra la cual se pretende crear un estado de resistencia.

Sin embargo, nadie o muy pocos autores aceptan el concepto de que esta resistencia, que la experiencia innegable ha demostrado como posible en los animales, pueda admitirse a título de un fenómeno clásico de inmunidad, ya que jamás se ha podido conseguir esta inmunidad, inyectando suero de animales hechos resistentes, y así se ha llegado a la consecuencia de que no es posible demostrar en la sangre la presencia de anticuerpos específicos.

Después que Cohnheim sentó su teoría de que las inclusiones embrionarias son responsables del cáncer, suponiendo que deben existir células embrionarias aisladas en el seno de los tejidos, conservando en estado latente su poder de proliferación, muchos autores orientaron la investigación en el sentido de controlar experimentalmente la verdad de aquella teoría: así nació la idea de injertar elementos embrionarios en animales de experimentación, para poder estudiar su evolución.

Zahan, Leopold, Feré, Askánazy, Jentzer, Fichera deben contarse entre los primeros que inyectando en el peritoneo de las ratas papilla embrionaria, de embriones de pocos días y de la misma especie animal, consiguieron desarrollar unos teratomas que luego de un crecimiento determinado se reabsorben espontáneamente. Estos tumores que contienen diferentes tejidos epidérmicos, dérmicos y más raramente de tipo endodérmico, sufren un proceso de regresión y queda en su lugar, tiempo después, un nódulo o cicatriz conjuntiva; de aquí que no pueden considerarse como verdaderos tumores malignos ya que les falta la propiedad del crecimiento progresivo e indefinido, como sucede en los cánceres. Sin embargo, es necesario tener en cuenta y valorizar estas especiales condiciones de actividad proliferativa pseudotumoral que caracteriza a las células embrionarias a diferencia de las otras células normales y adultas de nuestro organismo.

Para que el injerto de pulpa embrionaria desarrolle el teratoma experimental es necesario que sea homogéneo, es decir, que proceda de un animal de la misma especie, condición igual a la que hemos referido para el desarrollo del injerto canceroso.

Aunque los teratomas desarrollados, al cabo de algunos días o de algunos meses a veces, deben fatalmente sufrir un proceso de reabsorción, por el solo hecho de constituir un esbozo de neoplasia, es bien lógico que se intentase estudiar su biología a intención de orientarse sobre posibles relaciones con la experimentación cancerológica.

Igual como en el estudio del cáncer experimental por el injerto de tumores malignos espontáneos, se ha comprobado en el caso del injerto embrionario, que existen las mismas reacciones locales y generales necesarias para el desarrollo de dicho injerto.

Fichera, estudiando la biología del teratoma experimental, pensó en la posibilidad de conseguir una inmunización para los nuevos injertos embrionarios, a semejanza de lo conseguido en cancerología experimental, y así efectivamente lo demostró, siguiendo apropiadas técnicas hijas de pacientes estudios; pero en el fondo similares a las experiencias citadas en cancerología experimental.

Si a una rata se le ingertan células embrionarias se desarrollará el consiguiente teratoma experimental, que al cabo de un tiempo más o menos largo regresará, y si entonces se le ingerta de nuevo y así sucesivamente se va ingertando con nuevo producto cada vez, luego de terminada la regresión del anterior teratoma, se observa que al cuarto o al quinto ingerto apenas se consigue el desarrollo del tumor experimental o que en todo caso se produce una reabsorción rapidísima; y si el primer teratoma tardó varios meses en reabsorberse, el cuarto o el quinto a los pocos días se ha reabsorbido. Sin embargo, como también demostró Fichera, esta pseudoimmunidad es muy corta y si se tarda algunas semanas en reinocular el ingerto, ha desaparecido ya todo hecho de resistencia creada para el cáncer trasplantado experimentalmente.

Fichera pudo también demostrar que inyectando por vía subcutánea extractos o autolizados de embriones, era posible conseguir también la inmunización o resistencia para el desarrollo de teratomas, siempre que las dos experiencias fuesen simultáneas, ya que el estado de resistencia que podía crearse era tan corto que hacía inútil un tratamiento previo si se esperaba varias semanas del ingerto.

Comparando estas experiencias a base de ingertar papilla embrionaria, con las anteriores, a propósito de la trasplatación del cáncer espontáneo, se comprenderá cómo puede hacerse especial hincapié en la similitud biológica que de los anteriores hechos experimentales se desprenden, entre el comportamiento de los ingertos cancerosos y embrionarios. La posibilidad de un ingerto y su trasplatación, la identidad en las condiciones técnicas de la trasplatación, el paralelismo experimental en las condiciones para crear un estado de resistencia al ingerto, etc.

La descripción de las condiciones y de las reacciones histológicas que acompañan el proceso de reabsorción de los tumores malignos que curan espontáneamente y la desaparición natural de los teratomas experimentales, identifican también la intimidad biológica de ambos procesos.

No hay duda de que ante el comportamiento experimental de los dos tipos de tumores, puede muy bien decirse que se diferencian biológicamente tan sólo por la malignidad o sea por la circunstancia del crecimiento constante e indefinido de los cánceres, hasta la muerte del animal. Fichera, dándose cuenta de la relativa identidad biológica de los ingertos embrionarios y cancerosos, pensó que quizá sería fácil crear una resistencia al cáncer, en las ratas, mediante ingertos previos de papilla embrionaria o con los autolizados de embriones, y efectivamente una cuidadísima experimentación confirmó dichas suposiciones.

Si se tienen en cuenta las conclusiones antes resumidas sobre la posibilidad de crear resistencia para el cáncer de las ratas, mediante productos de tumores de otro tipo histológico y también con macerados de órganos normales, se comprende que con los ingertos de embriones y sus autolizados se consiga también. Entran de lleno estos hechos en la definición de la paninmunidad creada por Ehrlich. Creo que si se ha sentado el principio de que era posible crear resistencia proporcional y más fácil, en relación a la mayor afinidad histológica de los tejidos ingertados o los extractos inyectados, es lógico luego de los resultados de Fichera, suponer que debe existir también una ley parecida en relación a la mayor semejanza biológica de los tejidos que se utilizan para inmunizar a las ratas contra el cáncer espontáneo.

Todos los trabajos orientados en el sentido de deducir experimentalmente la posibilidad de crear una resistencia al ingerto del cáncer de la rata, los trabajos de Murray, Bahsford, Haaland, Borrel, Jentzer, Fichera, etc., cayeron pronto en olvido y los propios autores desde hace años no han insistido más sobre ellos. El hecho, además, conocido de que estos estados de resistencia desaparecen rápidamente, contribuyó sin duda a desesperar de todo resultado práctico.

Nosotros hemos creído ver en estos hechos fundamentales una fuente de posibles investigaciones. Por las leyes de la paninmunidad sentadas por Ehrlich podemos explicar fácilmente aquellos hechos y creímos que era necesario continuar investigando si realmente puede existir una acción de verdadera inmunidad, aun a pesar del concepto despreciativo que sienten los cancerólogos en este punto para suponer dicha posibilidad en su verdadero sentido biológico.

La casualidad de haberse descubierto y estudiado la técnica de la cancerología experimental por la irritación del alquitrán, en los conejos, después de no haberse vuelto a hablar desde largo tiempo de aquellos ensayos citados de inmunidad, creímos que valía la pena de ensayar la posibilidad de comprobarlos en el cáncer experimental del alquitrán, porque si era posible demos-

trarlo, contribuiríamos a aclarar la cuestión, acercándonos al concepto de una inmunidad ciertamente más específica. Pocos trabajos se han orientado a este fin y confesamos que, salvo ignorancia, no hemos tenido la fortuna de conocer ninguno antes de comenzar estos estudios y por eso pretendemos suponer que no carecen de interés nuestras investigaciones.

Pensamos que los trabajos de Fichera sobre los hechos experimentales de la resistencia creada para los ingertos de cáncer espontáneo en las ratas, con los autolizados fetales nos abrían un camino para desarrollar nuestro intento. Pero nosotros, además, buscamos una nueva complicación al problema usando autolizados embrionarios procedentes de especies diferentes a los animales que debíamos cancerizar, con la intención de trazar un camino más fácil a las especulaciones terapéuticas en el género humano si el resultado era favorable, ya que sería más conveniente valernos para los ensayos en el hombre, de productos heterólogos, dadas las dificultades y peligros que podrían ofrecer en la práctica los autolizados de embriones humanos.

Hemos empleado extractos de feto de cabra y de oveja, en las primeras semanas de su embarazo, utilizando para su extracción no sólo los productos fetales, sino también placenta y amnios, que oportunadamente desmenuzados y prensados, se les somete a maceración un tiempo conveniente a bajas temperaturas y luego se filtran debidamente para esterilizarlos. La maceración se hace en suero fisiológico, dado que el producto se inyecta por vía endovenosa, añadiendo una pequeña cantidad de glicerina para contribuir mejor a la dialisis de los principios extractivos. En nuestras otras publicaciones damos más precisos detalles.

La técnica de extracción y preparación ha sido tan cuidada, que hemos podido trabajar con extractos en los que los principios extraídos, de naturaleza proteica y cuya naturaleza puede demostrarse por las reacciones peculiares de esas substancias, ofrecen condiciones de equilibrio físico-químico, tal, que introducidas en el torrente circulatorio no originan fenómenos perturbadores de choc hemoclástico, ni acción anafiláctica.

Escogimos el conejo porque se presta bien a la producción del cáncer experimental por el alquitrán, y porque permite fácilmente ser tratado por inyección por vía endovenosa.

Obtenido el producto, fué necesario comprobar su tolerancia, y efectivamente, en el año 1927 nos dedicamos a estudiar su inocuidad. No voy a repetir aquí todos los datos ya publicados en nuestros primeros trabajos para demostrar que, aun usando durante varios meses dosis diarias de 50 c. c. en conejos de dos kilos de peso, los animales dichos seguían su vida normal sin alteración ninguna, aumentando de peso, con buen apetito. El producto no debía producir tampoco reacción hemoclástica ninguna, porque, además, para comprobarlo con mejor detalle, sin ninguna otra idea que esta comprobación de su tolerancia, lo ensayamos sin inconveniente ni trastornos consecutivos en el hombre, a las dosis entre dos y cinco cm.<sup>3</sup> diarias.

También durante aquel año de 1927 nos dedicamos a experimentar la técnica del cáncer del alquitrán hasta conseguir adaptarnos a sus detalles, y además adquirir ideas personales, algunos equivocadamente expuestos en muchas publicaciones, en relación a determinadas circunstancias en la evolución histológica del proceso de cancerización, detalles que ya hemos descrito en nuestras últimas publicaciones sobre esta cuestión y que no debo repetir para no alargar este trabajo. Realizando la irritación con un alquitrán determinado, dos veces por semana, en la cara interna de la oreja del conejo doméstico, durante un tiempo determinado (habitualmente cinco minutos), conseguimos cancerizar a los conejos término medio antes de los dos meses. En nuestras primeras experiencias perdíamos muchos animales intoxicados por el alquitrán, y además, obteníamos la cancerización en un plazo medio más largo; pero sin duda la práctica en la técnica empleada, después de varios años, influye para conseguir cancerizaciones más rápidas y perdiendo menos animales, porque hemos aprendido a saber descansar oportunamente cuando se perturba demasiado su estado general, aunque con la necesidad de contar con esta perturbación hasta un cierto grado para favorecer la cancerización.

Ya es sabido que consecuencia de esta irritación se hiperplasia la epidermis en el sitio frotado, notándose en la piel una mayor dureza y engrosamiento al tacto en las primeras semanas, que aparecen luego sobre pequeñas lesiones ulceradas, uno papilomas que van creciendo y llegan a producir tumores voluminosos hasta el tamaño de una avellana o una nuez, y que adquieren luego desde el punto de vista histológico un aspecto francamente maligno. No puedo, por razón a la brevedad a que nos debemos, exponer aquí los detalles de la evolución histológica, ni

tampoco nuestras impresiones sobre determinadas cuestiones interesantes en la técnica de la cancerización.

Es sabido que llega un momento en que la continuación de la irritación por el alquitrán intoxica al conejo, y fatalmente, aun habiéndose salvado a las primeras semanas, las más peligrosas, termina muriéndose entre los seis u ocho meses, y que, en cambio, si habiendo llegado ya a la malignidad histológica abandonamos la irritación por el alquitrán, ocurre las más de las veces que el tumor regresa hasta desaparecer en absoluto y cicatrizar o bien persiste largamente como un papiloma o un cuerno cutáneo. Entre otros casos, los menos, continúa su evolución maligna hasta la muerte, en pocos meses.

La regresión espontánea del tumor ha servido para disminuir el valor de la verdadera malignidad de este tipo de cancerización y aunque en el fondo existan cuestiones de difícil apreciación biológica, creo, sin embargo, que la degeneración aguda, que provocamos con el alquitrán puede aun fácilmente ser vencida por las defensas naturales del organismo, si no hemos traspasado un cierto límite de tolerancia, porque en la cancerización debemos admitir defensas, si no específicas, aptas para esta lucha. Es posible que si el alquitrán no llegase a matar los conejos, la cronicidad de los trastornos de irritación local y su influencia sobre el estado general y sus consecuencias perturbadoras en el equilibrio reparador del epitelio excitado, es seguro que llegaríamos a la muerte del animal por su cáncer. Se ha objetado que estos cánceres apenas nunca llegan a la metastización en ganglios y vísceras, pero nosotros, en el mes de marzo último, hemos presentado a la Sociedad de Biología de Barcelona una nota en la que relatábamos cuidadosamente el hecho notabilísimo de dos conejos que habían sufrido un cancerización tumoral e histológica en la oreja, por irritación con alquitrán dos años antes, y cuya neoplasia había regresado totalmente, que en el mismo sitio de la primitiva neoplasia hicieron espontáneamente de nuevo un cáncer, que metastizó en ganglios y vísceras, llevando dichos animales a la muerte. Con esta experiencia puede aseverarse la importancia de la cancerización por el alquitrán, dejando en latencia una tendencia a la malignidad que cuando explota con tiempo para poder actuar con carácter de evolución más natural y crónica, termina con una manifestación típica de la verdadera malignidad biológica de los cánceres.

Hechas todas estas consideraciones, necesarias para orientar la hilación del trabajo, podemos comenzar la relación de nuestras sucesivas experiencias para conseguir el fin propuesto en busca de la inmunidad al cáncer experimental con los extractos embrionarios descritos. Con estos antecedentes podemos pasar a resumir nuestras primeras experiencias realizadas en 1928 y 29, y publicadas ya detalladamente en las dos primeras notas dichas. En una misma serie de experiencias, paralelamente nos servíamos de unos conejos controles, que se irritaban con alquitrán y otros conejos que a la vez que se irritaban con alquitrán se trataban con inyecciones de extractos embrionarios. En las cuatro series experimentales que se citan en aquellas primeras publicaciones conseguimos demostrar que en todos los casos llegábamos a cancerizar los animales controles antes de los tres meses, y que en los conejos inyectados con extractos no pudimos conseguir nunca la cancerización histológica cuando a los ocho meses después, término medio, solían morir los animales sometidos a la experiencia, por la persistencia de la intoxicación del alquitrán, ya que no abandonamos la irritación, a pesar de haber doblado y pasado el mismo tiempo necesario para que los controles se hubiesen cancerizado, porque, como es sabido que al abandonar la irritación los tumores regresan, queríamos asegurarnos de que realmente conseguíamos cuando menos retrasar la cancerización. Los resultados concluyentes que conseguimos nos hicieron creer que nuestras suposiciones habían sido buenas. Las historias detalladas de los animales que sirvieron para la experimentación en las cuatro series, están transcritas al fin de cada uno de nuestros anteriores trabajos.

En estas primeras experiencias, como se habrá observado, comenzábamos la cancerización al mismo tiempo que las inyecciones de los extractos, porque realmente creíamos en aquel momento muy difícil el conseguir una inmunidad, y así pensábamos que, cuando menos, podríamos obtener un resultado de verdadero tratamiento en la evolución del proceso de cancerización, pensando más en una terapéutica que en la inmunización. Reflexionando sobre los resultados obtenidos, pensamos muy pronto que, aun coexistiendo la iniciación del tratamiento y la irritación, podían explicarse los hechos más fácilmente por una acción de inmunidad, aunque de momento

costase admitirlo en pleno sentido biológico, porque al fin la tardanza normal en aparecer las primeras manifestaciones reaccionales, en los tejidos irritados en la cancerización experimental, nos recuerda el tiempo de latencia aprovechable para conseguir vacunaciones coexistiendo o después de la inoculación. Por estas razones pensamos comprobar nuestras suposiciones, tratando primeramente con extractos, los conejos que más tarde, independientemente y al abandonar las inyecciones de extractos, pasaban a ser cancerizados con el alquitrán, paralelamente y a la vez que los otros conejos controles, que no habían sido previamente inyectados con extractos. Esta ha sido la labor realizada durante el curso 1930-31 en busca de mayor precisión en el concepto de aquella supuesta inmunidad, como teníamos que admitir si conseguíamos evitar la cancerización con una previa preparación del conejo mediante los autolizados fetales.

Como no estábamos en antecedentes de lo que podíamos conseguir, hemos actuado de la siguiente manera, experimentando por tanteo, y comenzando la cancerización inmediatamente al terminar la preparación: Una primera serie de conejos fueron tratados con inyecciones intravenosas dos veces por semana, dos cm.<sup>3</sup>, durante un mes; otra segunda serie sufría el mismo tratamiento durante dos meses, y otra tercera serie idéntica preparación durante tres meses. Terminado el tratamiento previo con los extractos, iniciábamos la cancerización experimental con alquitrán.

En todos los casos hemos podido comprobar que, tanto si la preparación había durado un mes, como en el caso de los tres meses, ninguno de los conejos preparados ha llegado a la cancerización y en todos los controles siempre hemos llegado a la cancerización histológica antes de los dos meses. Los conejos preparados con los autolizados en ningún caso hemos podido conseguir cancerizarlos, desde el punto de vista de sucesivas y bien estudiadas preparaciones microscópicas.

Aquí quiero hacer constar la colaboración entusiasta y desinteresada del Dr. F. Fornells para cuanto se relaciona con estos estudios en el campo de la histología.

Como podrá observarse en el cuadro que esquematiza las historias clínicas de los conejos que sirvieron para la experimentación, y que se expone al término de este trabajo, fueron tratados previamente durante un mes a intención de ser inmunizados los conejos números 7, 8, 9, 31, 32, 35 y 37, durante dos meses los conejos números 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 22 y durante tres meses los conejos números 26, 27 y 28. Para poder comparar más exactamente los beneficios de aquella inmunización, simultáneamente con cada una de aquellas series de conejos sometidos a la previa acción de los extractos fetales, se inició en los mismos días y condiciones, la irritación con alquitrán en otros conejos controles sin previa preparación ninguna, los números 1, 2, 3, 20, 33 y 4.

Como podrá observarse en los correspondientes cuadros esquemáticos, en la primera serie perdimos por distintos motivos los conejos 10, 11, 12, 14, que no pueden contarse en los resultados de las experiencias, porque murieron antes de comenzar la irritación por el alquitrán o bien recién comenzada la irritación; pero, en cambio, los conejos 13, 15 y 16, a pesar de que pudimos continuar la irritación con alquitrán durante seis meses, no fué posible llegar a la cancerización histológica, siendo así que en todos los controles se consiguió la cancerización en un término medio de dos meses. Entre los conejos tratados durante dos meses con extractos, perdimos también durante la prueba los números 7, 8 y 31, que murieron antes de poder juzgar de resultado alguno, pero todos aquéllos, el 9, 32, 35 y 7, que pudieron resistir de cuatro a seis meses de irritación con alquitrán, murieron o viven aún indemnes absolutamente de toda degeneración epiteliomatosa maligna histológicamente. También los tres conejos preparados durante tres meses con extractos embrionarios, después de seis meses de irritación, los números 26 y 27, y después de tres meses el 28, tampoco han cancerizado.

En la serie de control perdimos, intoxicados sin duda por el alquitrán, los conejos 3 y 34 al poco tiempo de iniciada la experiencia, pero los otros, cancerizaron todos, antes del mes y medio, los conejos 1, 2 y 20, y tan sólo el 34 tardó cerca tres meses.

El resultado no admite duda ninguna, de que todos los conejos tratados previamente con extractos han escapado a la cancerización.

Es curioso observar que aun los tratados con extractos no han escapado a cierto grado de reacción local en el sitio irritado por el alquitrán, y así han aparecido frecuentemente en ellos papilas que histológicamente han demostrado corresponder a la fase de reacción papilomatosa tí-

pica en la evolución histológica del cáncer experimental, y sin embargo, ninguna de estas papilas ha continuado su evolución hacia la malignidad. Es de observar que estas papilas han aparecido además tardíamente, siempre más allá de tres meses, es decir, más tarde que la misma degeneración cancerosa en aquellos conejos controles más tardíos en cancerizar. Estas circunstancias ponen bien patente que la inmunidad conseguida se refiere al mismo hecho de la malignidad, porque se inicia evidentemente la evolución propia de la cancerización experimental y, sin embargo, aborta la malignidad.

Patentes todos estos resultados experimentales demostrando que no llegan a cancerizar los animales sometidos al tratamiento con los extractos embrionarios administrados antes de iniciar la irritación con el alquitrán, ¿no es lógico hablar de una inmunidad conseguida gracias a aquel tratamiento?

Sabemos que casi todos los autores han venido negando la posibilidad de una inmunidad en el verdadero sentido de la palabra, en todos los casos, en general, de supuesta resistencia o curación, en cancerología. El supremo argumento consiste en el hecho de que hasta ahora nadie ha podido producir un hecho de inmunización, ni comprobar la existencia de anticuerpos en el suero, con sangre de animales resistentes.

De todos modos debo decir que las experiencias realizadas para el estudio de las condiciones inmunizantes de la sangre de los animales resistentes son bien escasas y muy pobres de experimentación.

La observación de los hechos experimentales que hemos expuesto obligan a pensar seriamente si puede rechazarse en absoluto la idea de una acción inmunizante.

¿Se trata precisamente de una inmunidad humoral? ¿Excitamos determinadas defensas orgánicas o generales? ¿Actuamos en el sentido de despertar procesos de inmunidad celular que actúa *in situ* en el campo de la irritación? ¿Cuánto tiempo dura esta inmunidad?

Sería difícil pronunciarnos ante estas preguntas en tal o cual sentido y sobre sus consecuencias definitivas. Las experiencias que tenemos en curso aclararán sin duda estos puntos.

Actualmente tenemos preparados con extractos embrionarios varios animales, desde algunos meses ya, para iniciar la cancerización experimental en tiempos sucesivos y más distantes, para observar si este hecho de inmunidad se mantiene mucho tiempo, y hasta cuándo. Otros conejos, ya preparados también, servirán para aprovechar el suero de su sangre y controlar si con él es posible a su vez inmunizar otros animales. Resueltos estos puntos de tanta importancia para poder aclarar la intimidad de este asunto, pasaremos entonces a controlar la inmunidad posible, con la misma técnica, contra el cáncer por ingerto en las ratas.

Otro punto de vista que estamos ya siguiendo actualmente: el estudio del tiempo mínimo y de las dosis mínimas necesarias para la inmunización, ya que hemos visto que lo mismo con tres meses que con uno solo de tratamiento preparatorio, conseguíamos crear aquella resistencia a la cancerización. Si como parece posible, alcanzamos aquella inmunidad con un tratamiento inferior al mes, en pocos días quizás, es evidente que el método se haría de mucho más fácil ensayo, y si además la resistencia conseguida fuera larga o definitiva, entonces nuestras experiencias podrían tener una importancia extraordinaria. No queremos presuponer ninguna prevención intencionada con nuestras posibles ilusiones, sino ofrecer a la cancerología algunos detalles que pueden contribuir a la obra difícil que sólo ilustres hombres de ciencia han de resolver, contando quizás con la orientación que puedan darle los mojoneros que unos y otros trabajadores van plantando en el desierto de la cancerología.

En nuestras anteriores publicaciones para definir nuestros resultados y exponer esquemáticamente la explicación de nuestras experiencias, nos atrevimos a lanzar una teoría, la paninmunidad de la hipergenesia. Explicábamos en ellas el fundamento de esta teoría. Actualmente, después de las últimas experiencias, debemos sostenerla, pero con una modificación, diciendo que se trata de la paninmunidad del anarquismo hipergenético.

Las ideas sobre la paninmunidad definidas por Ehrlich y citadas al comienzo de este artículo, encajan de lleno en el tipo de inmunidad que conseguimos contra el cáncer experimental del conejo con extractos de embriones heterólogos. Demostrado que la hipergénesis llega a manifestarse en forma de papilomas benignos, pero que no alcanza el estado anárquico de la degeneración cancerosa, podemos decir que aquella inmunidad se refiere especialmente a la hipergénesis anárquica que caracteriza la cancerización.

*Animales sometidos a un tratamiento previo inmunizante  
antes de la prueba de cancerización experimental por el alquitrán*

I SERIE

Conejo

7

8

9

31

32

35

37

Fecha de iniciación del tratamiento preparatorio con extractos embrionarios	15 - IX - 1930	15 - IX - 1930	15 - IX - 1930	17 - I - 1931	17 - I - 1931	17 - I - 1931	24 - II - 1931	
Término del tratamiento con extractos	14 - X - 1930	14 - X - 1930	14 - X - 1930	15 - II - 1931	15 - II - 1931	15 - II - 1931	28 - III - 1931	
Tiempo que ha durado el tratamiento previo con extractos	un mes	un mes	un mes	un mes	un mes	un mes	un mes	
Fecha en que se inicia la irritación con alquitrán	17 - X - 1930	17 - X - 1930	17 - X - 1930	16 - II - 1931	17 - II - 1931	17 - II - 1931	31 - III - 1931	
Fecha en que se ve aparecer clínicamente alguna papila			No existieron		27 - VII - 1931	No han existido	26 - VII - 1931	
Fechas en que se confirma histológicamente fases de reacción papilomatosa-benignas					3 - VIII - 1931		28 - VII - 1931	
Tiempo que ha tardado en producirse reacciones papilomatosas					5 meses		4 meses	
Muere	7 - XI - 1930	23 - X - 1930	2 - II - 1931	14 - II - 1931	Vive a últimos de Agosto de 1931	Vive a últimos de Agosto de 1931	Vive a últimos de Agosto de 1931	
Causas de la muerte según se desprende de la necropsia	Tubérculos en el hígado (?)	Intoxicación por el alquitrán	No se puede juzgar de causa de muerte	Intoxicado al primer frote				
Control histológico del tumor inmediatamente a su muerte			Todo negativo					
Tiempo que ha ocupado la irritación por el alquitrán			cerca 4 meses		6 meses	6 meses	5 meses	



Conejo	7	8	9	31	32	35	37	
Hubo degeneración epiteliomatosa maligna histológicamente			NO		NO	NO	NO	
Observaciones y resultados	No hubo tiempo para juicio ninguno pues murió antes del mes de irritación	Muere a los pocos días de iniciada la irritación sin tiempo para juzgar	A pesar de 4 meses de frottes con alquitrán, ni siquiera aparecieron papilas	Muere antes de iniciar la irritación para cancerizarlo	6 meses después de los frottes de alquitrán no había cancerizado	6 meses después de irritarlo no ha cancerizado ni siquiera tiene papilas	Después de 5 meses no ha cancerizado	

II SERIE

Conejo	10	11	12	13	14	15	16	22
Fecha de iniciación del tratamiento preparatorio con extractos embrionarios	16 - IX - 1930	16 - IX - 1930	16 - IX - 1930	16 - IX - 1930	16 - IX - 1930	16 - IX - 1930	23 - IX - 1930	25 - X - 1930
Término del tratamiento con extractos		15 - XI - 1930	8 - XI - 1930	15 - XI - 1930		15 - XI - 1930	18 - XI - 1930	
Tiempo que dura el tratamiento con los extractos fetales		2 meses		2 meses		2 meses	2 meses	
Fecha en que se inicia la irritación por el alquitrán		18 - XI - 1930		18 - XI - 1931		18 - XI - 1931	19 - XI - 1930	
Fecha en que se ven aparecer clínicamente algunas papilas				14 - IV - 1931		20 - II - 1931	24 - II - 1931	
Fechas en que se confirma histológicamente reacciones papilomatosas benignas				21 - IV - 1931		24 - II - 1931	3 - III - 1931 21 - IV - 1931 26 - V - 1931 27 - VI - 1931	
Tiempo que ha tardado en producirse reacciones papilomatosas				4 meses		3 meses	3 meses	
Muere	21 - IX - 1930	27 - XII - 1931	10 - XI - 1931	9 - V - 1931	18 - X - 1930	19 - V - 1931	6 - VII - 1931	31 - X - 1930

(Continuación del cuadro anterior)

Conejo	10	11	12	13	14	15	16	22
Causas de la muerte según se desprende de la necropsia	Tuberculosis(?) pulmonar y en el hígado	Lesión hemorrágica medular	Por una hemorragia consecutiva a prolapso del pene	Intoxicación por el alquitrán	No se aclara la causa de la muerte	No se aclara la causa de la muerte. Intoxicación por alquitrán	Posible intoxicación por el alquitrán	Tuberculosis en pulmones e hígado
Control histológico del tumor inmediatamente a su muerte				Papilomatosis benigna		Fase de reacción papilomatosa	Fase de reacción papilomatosa	
Tiempo que ha ocupado la irritación por el alquitrán		un mes		6 meses		6 meses	8 meses	
¿Hubo degeneración epiteliomatosa maligna histológica? Fecha en que se observó				NO		NO	NO	
Observaciones y resultados	No pudo terminar el tratamiento con autolizados fetales	Muere al mes de la irritación por alquitrán sin tiempo para juzgar de resultados posibles	No pudo siquiera terminarse el tratamiento con extractos	Muere seis meses después de la irritación con alquitrán sin lograr cancerizar a pesar de tan largo tiempo	Muere antes de terminar la preparación con los extractos	Después de seis meses de irritación muere intoxicado sin lograr cancerizarlo	8 meses de irritación no logran cancerizar al conejo	Muere a los tres días de iniciada la preparación con extractos

III SERIE

Conejo	26	27	28					
Fecha de iniciación del tratamiento preparatorio con extractos embrionarios	18 - XI - 1930	18 - XI - 1930	18 - XI - 1930					
Término del tratamiento previo con extractos	14 - III - 1931	14 - III - 1931	14 - XI - 1930					
Tiempo que ha durado el tratamiento previo con extractos	Tres meses	Tres meses	Tres meses					

Conejo	26	27	28					
Fecha en que se inicia la irritación con alquitrán	20 - III - 1931	20 - III - 1931	20 - III - 1931					
Fecha en que aparece clínicamente alguna papila	27 - VII - 1931	3 - VIII - 1931	No existieron					
Fechas en que se confirman histológicamente fases de reacción papilomatosa benigna	3 - VIII - 1931	5 - VIII - 1931						
Tiempo que ha tardado en producirse reacciones papilomatosas	5 meses	6 meses						
Muere	Vive a últimos de Agosto	Vive a últimos de Agosto	4 - V - 1931					
Causas de la muerte según necropsia			Intoxicación (?)					
Control histológico de los tumores o lesiones de la piel inmediatamente a su muerte			No tiene nada					
Tiempo que ha ocupado la irritación por el alquitrán	6 meses	6 meses	Tres meses					
Hubo degeneración epiteliomatosa maligna histológicamente	NO	NO	NO					
Observaciones y resultados	A pesar de seis meses de continuada irritación no ha cancerizado	A pesar de seis meses continuados de irritación no canceriza	Después de tres meses de irritación no tuvo siquiera papilas					

*Animales de control. Simple irritación por alquitrán, sin tratamiento previo inmunizante*

Conejo                      1                      2                      3                      20                      33                      34

Fecha en que se inicia la irritación por alquitrán	16 - IX - 1930	16 - XI - 1930	16 - IX - 1930	11 - X - 1930	24 - I - 1931	24 - I - 1931		
Fecha en que clínicamente aparecen las primeras papilas	14 - X - 1930	7 - X - 1930		25 - XI - 1930	24 - II - 1931	24 - II - 1931		
Fechas en que se comprueba histológicamente la fase de reacción papilomatosa	25 - X - 1930	10 - X - 1930		26 - XI - 1930	4 - III - 1931	26 - II 1931		
Fecha en que se inicia y confirma sucesivamente la cancerización histológica	25 - X - 1930 10 - XI - 1930 2 - XII - 1930 20 - XII - 1930	25 - X - 1930 15 - XI - 1930 27 - XII - 1930 19 - V - 1931		29 - XI - 1930	14 - IV - 1931 24 - V 1931			
Muere	20 - XII - 1930	14 - VII - 1931	10 - X - 1930	6 - VIII - 1931	23 - V - 1931	3 - III - 1931		
Tiempo que duró la irritación por el alquitrán	2 meses y medio	5 meses	Menos de un mes	3 meses	4 meses	Un mes y unos pocos días		
Tiempo que tardó en aparecer la fase de reacción papilomatosa	un mes	Menos de un mes	No existieron por falta de tiempo	Algo más de un mes	un mes			
¿Degeneró en epiteloma maligno histológicamente?	SI	SI	SI	SI	SI	SI		
Cuanto tiempo tardó en cancerizar	Poco más de un mes	Poco más de un mes		Alrededor de mes y medio	Tres meses			
Observaciones y resultados	Cancerizó	Cancerizó	No hubo tiempo porque murió antes de un mes de iniciada la prueba	Cancerizó	Cancerizó	Murió a poco más de un mes de iniciada la prueba		