

Ensayo de un tratamiento quirúrgico y biológico asociado, en el cáncer del aparato digestivo

Dres. JOSE L. BADANO REPETTO, JUAN J. ACOSTA ANDREOTTI,
JOSE L. BADANO CARBAJAL, JULIO COSTA ROEL y JUAN LOPEZ SUSVIELA *

ANTECEDENTES

Desde hace más de 15 años venimos aplicando empíricamente la asociación de una terapéutica biológica a nuestro proceder quirúrgico en el cáncer avanzado.

Aunque el principio de acción quirúrgica se mantuvo invariable, evolucionamos en muchas oportunidades en cuanto a la terapéutica biológica. En 1964 nuestra posición se vio fundamentada por el avance realizado en materia de trasplantes y especialmente lo que se adelantó en materia de inmunidad tisular.

En esa época llevamos a la práctica clínica el uso del "granuloma inmunitario" de Selye. Naturalmente los primeros pacientes fueron seleccionados entre cancerosos muy avanzados. De todas maneras esto nos brindó una gran experiencia, que permitió aplicarlo posteriormente en pacientes en situaciones más promisorias.

La aplicación del "granuloma inmunitario" modificado y adaptado al uso clínico en la enfermedad cancerosa, creemos haber sido los primeros en hacerlo.

HIPOTESIS DE TRABAJO

Consideramos a la enfermedad cancerosa como una inmunoparesia a manifestación focal. Por consiguiente, las operaciones que se realicen, aun extirpando la lesión totalmente, teóricamente al menos, deben ser consideradas como paliativas.

Las curaciones que todos los cirujanos hemos obtenido en esa forma es probable

que estén vinculadas a fenómenos biológicos que se nos escapan.

Everson y Cole, sobre un total de 600 cánceres, encuentran que el 8 % (47) puede aceptarse que regresaron espontáneamente.

Alexander (Belmont) ha demostrado experimentalmente que en el cáncer localizado se puede observar en un 86 % de los casos anticuerpos circulantes, mientras que en el cáncer generalizado sólo los encontró en un 11 % de los casos.

La extirpación de las regiones ganglionares adyacentes al tumor, sólo la justificamos como acción de limpieza, pero nos parece absolutamente contradictoria con nuestra manera de pensar, pues suprime las barreras naturales de ciertos tumores. Cuando extirpamos masas ganglionares, lo hacemos considerando que están infiltrados masivamente y con el fundamento de disminuir la masa tumoral.

Es llamativo el hecho de que sobre 100 cánceres de recto, por ejemplo, que tengan metástasis hepáticas, 30 (30 %) no tenían metástasis ganglionares, tampoco se explica muy bien porque los epitelomas basocelulares no dan metástasis ganglionares, lo que nos hace pensar si hay ganglios más aptos que otros para detener al neoplasma.

En cuanto al uso de radiaciones en el tratamiento del cáncer, es probable que se sigan usando, porque no se han evidenciado terapéuticas más resonantes. Son más agresivas para el individuo que la cirugía ampliada y naturalmente que con el mismo criterio descartamos el uso de cualquier inmunodepresor. Por eso es probable que la bleomicina (que no tiene ese efecto) pueda ser eficaz.

Andolfatto y col. (Padua) han demostrado experimentalmente que las inmu-

Presentado a la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 9 de setiembre de 1970.

* Docente Adscripto de Cirugía; Médico Auxiliar de Clínica Médica (Facultad de Medicina de Montevideo); Parte experimental; Laboratorio Clínico; Anatomía Patológica.

noglobulinas disminuyen con los citostáticos, lo que viene a fundamentar nuestra posición, que por otra parte coincide con Southam (New York) que ha demostrado también en forma clara que la quimioterapia disminuye la inmunidad.

La experiencia de muchos años de observación clínica y los modernos hallazgos de laboratorio fundamentan la terapéutica biológica que asociamos a nuestro proceder quirúrgico.

En un principio a los enfermos demasiado avanzados a los que aplicábamos esta manera de actuar les hacíamos cirugía paliativa en el sentido clásico (derivaciones).

Actualmente, que seleccionamos enfermos en mejores condiciones, la cirugía que realizamos también la llamamos paliativa, pero con el sentido que le damos nosotros, es decir de actuar focalmente en una enfermedad general y fundamentalmente porque la cirugía al disminuir la masa tumoral *sin alterar humoralmente al individuo* lo pone en condiciones óptimas para que el tratamiento biológico pueda ser efectivo (Harris, Inglaterra).

FUNDAMENTOS DE LA TESIS

Dos elementos básicos existen en el planteamiento:

- 1º) El tubo digestivo como elemento anatómico debe asegurar su continuidad hasta por propia definición.
- 2º) El cáncer como enfermedad general que consideramos (inmunoparesia) debe ser tratado como tal.

En nuestro trabajo original tenemos oportunidad de mostrar la gran variedad de paliativas que hemos hecho para cada ocasión y que creemos no interesan destacar en esta ponencia.

En cuanto al tratamiento biológico que efectuamos, tiene un sólido apoyo en trabajos de laboratorio y en la experiencia clínica.

Nosotros fundamentalmente hemos aprovechado el artificio que Garra y Baygorria han hecho para uso experimental (producción local de anticuerpos en el conejo) del "granuloma inmunitario" de Selye.

Modificándolo y utilizándolo por primera vez en clínica humana y para el cáncer (1964).

Considerando que las células neoplásicas son capaces de actuar como antígenos (Graffi, Alemania) y mismo aun aumentar su poder antigénico si son irradiadas (Alexander, Inglaterra), pretendemos provocar un fenómeno de rechazo con el tejido tumoral convenientemente tratado y magnificado por el "granuloma inmunitario".

Utilizando por otra parte en los casos de carcinomatosis peritoneal la reinyección por diferentes vías o con la operación que hemos ideado al efecto (tratamiento sintomático de la ascitis, 1955) del líquido de ascitis. Recientemente nos hemos informado que Apffel (Estados Unidos) trabajando experimentalmente con tumores ascitógenos en la rata ha demostrado que la reinyección del líquido de ascitis neoplásico produce un fenómeno antigénico de importancia, existiendo factores que actúan entre el tumor y el huésped, siendo estos factores no solamente generados por la célula neoplásica, sino por la transudación plasmática. Uno de estos factores aislado como la alfa-2-macroglobulina se ha encontrado en la periferia de las células de la leucemia humana, y entre otras propiedades, tiene la de inhibir la reacción complemento-anticuerpo de un sistema estándar.

TACTICA UTILIZADA (síntesis)

Operación. De acuerdo al grado de evolución de la neoplasia practicamos la exéresis o efectuamos la reconstrucción del tránsito según las posibilidades. Siempre obtenemos un trozo del tumor (en ocasiones de metástasis) para preparar la sustancia antigénica que arbitrariamente denominamos sustancia "T". Un pequeño trozo es enviado al laboratorio de anatomía patológica para el diagnóstico histológico.

El trozo de tumor para preparar la sustancia "T" ha sido tratado de diferentes maneras (radiaciones, macerado, criofiltración, éter, etc.), lo que impide por el momento unificar resultados, ya que este parámetro todavía no está completamente estabilizado.

La mayor experiencia la tenemos preparando la sustancia "T" de la siguiente manera: se aísla un trozo de tumor lo más grande posible. Se fragmenta en una licuadora utilizando éter sulfúrico, que se deja evaporar lentamente. Se retoma el total con suero fisiológico a razón de 10 c.c. por cada 1 c.c. de material y se envasa en frasco estéril para ser utilizado oportunamente.

Terminada la operación queda por colocar la esfera poliperforada (poliestireno cristal y poliestireno compacto con aditamento de un tubo de policloruro de vinilo, *inactivo*) en la zona que deseamos provocar el "granuloma inmunitario". Tejido submamario en la mujer o en las bolsas en el hombre.

Terminada la cicatrización el granuloma estará en condiciones de ser estimulado por la sustancia "T", pretendiendo en esta forma provocar un fenómeno de autoinmunidad hacia el tumor.

Las punciones del granuloma las efectuamos cada 8 a 10 días extrayendo el exudado que reinyectamos por vía venosa, la mayor parte, dejando una pequeña parte para estudios en el laboratorio. Se aprovecha la misma aguja de extracción para inyectar una vez vacía la esfera 1 a 2 c.c. de sustancia "T". Si la producción de exudado es pobre la estimulamos con cloruro de sodio al 10 %. La modificación que le hemos efectuado permite un drenaje continuado del exudado producido (exudado hiperinmune, 150 % más de anticuerpos que en la circulación general) al tejido celular perigranuloma.

En las carcinomatosis peritoneales con ascitis reinyectamos el líquido obtenido por punción por vía intravenosa y oportunamente realizamos la operación (disminuir la masa tumoral), asociando luego nuestra operación para el drenaje del líquido ascítico al tejido celular.

Asociamos un tratamiento general corrigiendo los desequilibrios humorales y estimulamos las defensas en todo sentido. Uso del B.C.G. (Mattei, Francia) o la vacuna antivariólica con la que hemos observado fenómenos muy interesantes.

CASUÍSTICA

Globalmente numerosa, no sirve para sacar consecuencias estadísticas, ya que en el término de los años de trabajo hemos variado los parámetros en muchos sentidos, lo que hace prácticamente incomparables los resultados.

La casuística seleccionada desde 1964 (ver trabajo original), si bien entusiasma, necesita más tiempo y mejores condiciones de investigación y control que el que le podemos ofrecer en nuestro medio. Creemos que todos los que estamos haciendo algo por vencer a la enfermedad cancerosa, *estamos pasando por un momento lábil de observación "in animali nobili"*.

En suma. Creemos que en los cancerosos el factor terreno es fundamental. No estamos capacitados para discutir la verdadera etiología del cáncer, ni creemos que esto importe mucho para nuestro enfoque. La inmunoparesia del canceroso es un hecho clínico (casos de múltiples cánceres sucesivos, estado humoral de este tipo de enfermos, injertos de riñón con un cáncer, acción de los inmunodepresores, etc.). La inmunoparesia del canceroso impide que se produzcan las reacciones humorales y celulares que caracterizan la llamada "fluji3n intersticial" por Stajano. Las células cancerosas no son reconocidas como extrañas por el propio organismo. Parecería, que si se pudiera provocar artificialmente fenómenos de autoinmunidad, contra éstas, de la manera que sustentamos nosotros o cualquier otra, al mismo tiempo que le damos oportunidad al organismo de sobrevivir utilizando la operación que más convenga, es muy posible que se obtengan resultados alentadores.

Es por eso que utilizamos la sustancia "T" como antigénica, magnificando su acción con el artificio del "granuloma inmunitario", utilizamos el líquido de ascitis cuando lo hay y disminuimos la masa tumoral quirúrgicamente en lo que nos está al alcance, de manera de favorecer el tratamiento biológico instituido.

Nos parece un contrasentido la llamada cirugía ultraradical, que extirpa territorios con ganglios en período de reacción.

Lo mismo que el uso de radiaciones o de citostáticos que puedan actuar como inmunodepresores.

RESUMEN

Se presenta un tratamiento combinado quirúrgico y biológico para el cáncer del aparato digestivo. Se define a la enfermedad cancerosa como una "inmunoparesia" a manifestación focal. Se aprovecha las propiedades del "granuloma inmunitario de Selye" adaptado al uso clínico y a la enfermedad cancerosa para producir un fenómeno de rechazo en el tumor. Se asocia la reintroducción del líquido de ascitis neoplásica con una operación original del autor. De acuerdo a la hipótesis de trabajo, los autores están en desacuerdo con la cirugía ultrarradical y el uso de radiaciones o citostáticos que actúen como inmunodepresores.

RÉSUMÉ

Présentation d'un traitement combiné, chirurgical et biologique, pour le cancer de l'appareil digestif. La maladie cancéreuse est définie comme une "immuno-parésie" à manifestation focale. Les propriétés du "granulome immunisant de Selye" adaptées à l'usage clinique et à la maladie cancéreuse sont utilisées pour produire un phénomène de rejet dans la tumeur. La reintroduction du liquide d'ascite néoplasique est considérée dans le cadre d'une opération personnelle de l'auteur. Compte tenu de l'hypothèse de travail les auteurs sont en désaccord avec la chirurgie ultraradicale et l'emploi de radiations ou de cytostatiques qui agissent en tant qu'immuno-dépresseurs.

SUMMARY

The authors present a combined surgical and biological treatment of cancers of the digestive system. Cancerous disease is defined as "immuno paresia" with focal manifestations. The properties of "Selye's immunitary granuloma", adapted to clinical application and cancerous disease, are used to produce a rejection phenomenon in the tumor. Reintroduction of the neoplastic ascites liquid is associated with an operation created by the authors. According to the working hypothesis, the authors disagree with ultra-radical surgery and the use of radiation or cytostatic drugs acting as immuno-depressors.

BIBLIOGRAFIA

- ALEXANDER, P. Active immunotherapy in animals with experimental tumors, etc. *Simposio Internacional de Inmunoterapia en los Tumores*, 1º (Actas). Mantua (Italia), set. 1970. (En prensa.)
- ANDOLFATTO, G. y otros. Modificazioni delle immunoglobuline, etc. *Simposio Internacional de Inmunoterapia en los Tumores*, 1º. Mantua (Italia), set. 1970. (En prensa.)
- APFFEL, C. A. Antigenic expression of tumor cells. *Simposio Internacional de Inmunoterapia en los Tumores*, 1º. Mantua (Italia), set. 1970. (En prensa.)
- BADANO REPETTO, J. L. Tratamiento sintomático de la ascitis (drenaje con tubo de piel al tej. cel.). *Día Méd. Urug.*, 22(269): 801, 1955.
- BADANO REPETTO, J. L., SCOLNIK, B. y otros. Evaluación clínico-estadística de pacientes cancerosos tratados con sustancia "E" sola o asociada a otros tratamientos. *Rev. Soc. Paraguaya Med. Militar*, 190: 20, 1967.
- BADANO REPETTO, J. L., SCOLNIK, B. y otros. Fluorescencia espontánea y provocada en el diagnóstico del cáncer del aparato digestivo. *Rev. Cir. Urug.*, 36(1): 66, 1966.
- BATCHELOR, J. R. and LESSOF, M. H. *From recent advances in medicine*. London, Baron, Compton y Dawson, 1964, p. 30-1.
- CASAVILLA, N. y otros. Ponencia. *Congreso Latinoamericano del Cáncer*, 4º. Buenos Aires, nov. 1967.
- COMAN, D. R. Contenido en Ca. y en hialuronidasa de los tejidos cancerosos. *Propagación. Cancer Res.*, 13: 397, 1953.
- DARGENT, M. *L'expansion scientifique française*. Paris, 1965.
- DAUSSET, J. et COLOMBANI, J. Historique principes généraux et signification de l'auto-immunisation. *Revue Prat.*, 17(17): 2407, 1967.
- ESCULIES, J. Sobre la existencia de una sustancia específica en el suero de los cancerosos y su posible utilización terapéutica. *Síntesis Médica* (Montevideo), 3(20): 8, 1958.
- FISHER, B. and FISHER, E. R. Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. Effect of surgical trauma with special reference to liver injury. *Ann. Surg.*, 150: 731, 1959.
- GARRA, A. y CENDAN DE BAYGORRIA, G. Precisiones sobre la producción de anticuerpos en el granuloma inmunitario. *An. Fac. Med. Montevideo*, 47: 256, 1962.
- GARRA, A. y CENDAN DE BAYGORRIA, G. Producción local de anticuerpos. *An. Fac. Med. Montevideo*, 44: 544, 1959.
- GARRA, A. y CENDAN DE BAYGORRIA, G. Relaciones entre la inflamación piógena y la producción local de anticuerpos. *An. Fac. Med. Montevideo*, 49: 451, 1964.
- GREENE, N. The absence of immunological identity in neoplastic cells. *Amer. N. Y. Acad. Sci.*, 68: 268, 1957.
- HALPERN, B. N. y otros. Nouvelles données sur la pathogenie immunologique du R.A.A. *Presse Med.*, 75: 5, 1967.
- KLEIN, G. Tumor specific transplantation antigens G.H.A. Clowes memorial lecture. *Cancer Res.*, 28: 625, 1968.
- MOR, C. e SFORZA, M. *Le metastasi tumorali*. Milano, Bellusche, 1962, 210 p.
- NOWBARY, J. F. Effect of antibody production of injection of an alpha-2 protein fraction. *Nature* (London), 197: 1019, 1963.
- NOWBARY, J. F. Effect of large dosage of an alpha-2 glycoprotein fraction on the survival of rats skin homografts. *Transplantation*, 1: 15, 1963.
- NICHOLLS, M. F. and SIDDON, A. H. Spontaneous disappearance of lung metastases in a case of Kidney carcinoma (hipernephroma). *Brit. J. Surg.*, 47: 531, 1960.

24. OPARIN, A. I. *The origin of life on earth*. 3ª ed. Academic Press, 1957.
25. OPPENHEIMER, B. S., OPPENHEIMER, E. T. and STONT, A. P. Carcinogenic effect of embedding plastic films in rats and mice. *Surg. Forum*, 4: 672, 1953.
26. PERDOMO, R. y GARDIOL, V. Sistema linfático y difusión neoplásica. *Cir. Urug.*, 40: 347, 1970.
27. PETROVER, M. Donnees actuelles sur la physiopathologie des nephropathies glomerulaires. *Revue Pract.*, 18 (31 bis): 14, 1968.
28. PILHEU, F. R. Tratamiento del cáncer avanzado. *Rev. Argent. Cir.* (núm. ext.). Relato del 40º Congreso Argent. de Cirugía, 1969.
29. RAVINA, A. Dans la chimiotherapie par les inhibiteurs tumoreux d'origine vegetale. *Presse Med.*, 41: 78, 1807.
30. SALMON, Ch. et GERBAL, A. Etude immunologique des anemies hemolitiques avec auto-anticorps. *Revue Pract.*, 17(17): 2431, 1967.
31. SELYE, H. Use of granuloma pouch technic in the study of antiflogistic corticoide. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 82: 328, 1953.
32. SOUTHAM, C. M. Immunological aproaches to antitumor, etc. *Simposio Internacional de Inmunoterapia de los Tumores*, 1º (Actas). Mantua (Italia), set. 1971. (En prensa.)
33. STAJANO, C. *Fisiopatología tisular en sus relaciones con la cancerología*. Argentina, Espasa, 1946.
34. STAJANO, C. *La fluxión intersticial refleja en patología general*. Montevideo, Ciencia, 1958.
35. STAJANO, C. Función trófica en cancerología. *Congreso Médico del Centenario*, 1º. Montevidec, Monteverde, 1930, p. 408-37.
36. STANIER, R., DOUDOROFT, M. y ADELBERG, E. *El mundo de los microbios*. Madrid, Aguilar, 1965.
37. UBERTY, N. P., CORDIOLI, A. V. y otros. Funções de sistema reticulo endotelial, sua capacidade de fagocitar albumina I131 nao tratada pelo calor. *Rev. Biol. Med. Nuclear*, 1: 17, 1969.
38. WILSON, H. y otros. *Host resistance to cancer*. Studies in human tumor autoimmunity. Conceptual advances in immunology and oncology. Dallas, Veterans Adm. Hosp., 1963, p. 521.