

## LA FUNCIÓN RETÍCULO ENDOTELIAL Y LA GÉNESIS DEL CÁNCER

por los doctores

**A. RÉMOND** (de Metz)   **M. SENDRAIL**   **V. ROUDIL**

Profesor de Clínica Médica   Jefe de Clínica   Ayudante de Clínica

de la Universidad de Toulouse

En la actualidad se reconoce que el factor «terreno» tiene un papel importante en el determinismo de los caracteres evolutivos, más o menos rápidamente extensivos, de un tumor maligno, y acaso las modificaciones del terreno puedan contarse entre los orígenes de muchos procesos cancerosos. Numerosos hechos de observación corriente confirman muy bien la gran importancia de estas modificaciones en la génesis de las neoplasias: predisposición de algunas razas, de algunas familias e inmunidad relativa de otras; multiplicación de los cánceres en algunas edades de la vida y sus relaciones con la senectud; influencia de los estados fisiológicos, como el embarazo, o mórbidos, como la sífilis o la diabetes.

Ahora bien; estas inmunidades, estas predisposiciones, parecen ser de carácter local, tisular. El sistema retículo endotelial de ASCHOFF, siendo el sostén comprobado de las inmunidades tisulares, parece lógicamente que debe ser tomado en consideración en el estudio de las condiciones favorecedoras o inhibidoras del desarrollo maligno.

Por otra parte, pueden relacionarse con la actividad del S.R.E., no tan sólo las condiciones celulares, sino también las condiciones humorales, propicias u hostiles al advenimiento del cáncer. Nadie ignora el papel de regulación que desempeña este aparato en el metabolismo de los lípidos, por ejemplo. Ahora bien, las investigaciones anteriores que tuvimos ocasión de exponer aquí mismo (1), nos demostraron que la cancerización va acompañada siempre de variaciones en las concentraciones relativas de los diversos lípidos del plasma: lecitinas, esteroides, ácidos grasos; estas variaciones pueden intervenir en el proceso neoplásico, modificando el equilibrio físico-químico de los tumores o las permeabilidades celulares. Estamos autorizados para creer que estas perturbaciones del medio interno dependen de los trastornos funcionales del S.R.E.

Así, pues, todo lo que conocemos de los factores de predisposición del cáncer o inmunidad anti-cancerosa, nos invita a examinar la intervención del aparato

ASCHOFF, comprobando experimentalmente la realidad de esta acción. A este fin hemos consagrado nuestras investigaciones, cuyo detalle damos en el trabajo de uno de nosotros (2) y que vamos a resumir.

\* \* \*

Para poner en claro las relaciones del cáncer y de la actividad del S.R.E., hemos utilizado datos de orden anatómo-clínico y especialmente de orden experimental.

Numerosos documentos histopatológicos confirman la posibilidad de una cancerización espontánea del aparato ASCHOFF. Existen «retículo-endoteliomas malignos» primitivos. Este grupo nosográfico no es más que provisional. Sin embargo, hemos podido recoger algunos hechos que, aun siendo fragmentarios, demuestran bien, no obstante, la legitimidad de tal descripción.

Así es como la mayoría de los tumores conocidos con el nombre de sarcoma de EWING, deben ser considerados en realidad como retículo-endoteliomas de la médula ósea (OBERLING). Se puede aplicar también el nombre de retículo - endoteliomas a muchos tumores glandulares del mediastino, del cuello, del mesenterio (POUJOL, SILHOL y ROUSLACROIX, LALUNG-BONNAIRE y PLAM VAN LU), a la micosis fungoide (CAILLIAU), a ciertas neoplasias linfoides de la órbita (FIRKET), a hiperplasias de formaciones linfoides anexas al tractus digestivo (GOORMAGHTIGH), a algunas esplenomegalias de naturaleza mal determinada (enfermedades de GAUCHER y de TRIEMANN-PICK).

También es interesante recordar que el sarcoma de Rous no es más que una proliferación del sistema histio-monocitario de las gallináceas. Finalmente, se sabe que las únicas capas celulares que pueden adquirir in vitro los caracteres culturales de los elementos neoplásicos, pertenecen a tejidos de tipo retículo-endotelial. Es lo que de modo suficientemente explícito han establecido los trabajos de CARREL y de FISCHER.

(1) A. RÉMOND y M. SENDRAIL.—Las condiciones humorales de la cancerización. *ARS MEDICA*, 1925, n.º 5.

(2) V. ROUDIL.—Cáncer y sistema Retículo-Endotelial. Tesis Toulouse, 1929.

\* \* \*

Por nuestra parte, nos hemos propuesto estudiar las modificaciones aportadas en la evolución tumoral por la inhibición o la estimulación experimentales del S.R.E.

Las intervenciones que son consideradas por la mayoría de los autores como inhibitoras del aparato de ASCHOFF, son la esplenectomía y el bloqueo. La esplenectomía, bien mirado, no realiza más que una mutilación parcial del aparato y hemos de considerarla con reservas. El bloqueo es más convincente.

Se llama bloqueo al fenómeno que se observa cuando el S.R.E. está sobrecargado de sustancias extrañas, coloidales, especialmente, introducidas por vía parenteral en dosis masivas. En este caso, la impregnación puede ser tal, que el sistema se deje forzar y dé paso a sustancias extrañas en la sangre circulante. Todo sucede como si el S.R.E. saturado hubiese perdido toda actividad. En realidad, este bloqueo no es nunca absoluto, ya que el sistema está incesantemente en vías de regeneración, y ésta es tanto más activa cuando la saturación es más acentuada (GOURNELLE). Por otra parte, preciso es reconocer, con MERKLEN, que ningún «test» puede probar que la saturación es verdaderamente total. Se admirará, no obstante, que el estorbo de las células así realizado no deja subsistir más que una parte mediocre de sus poderes funcionales.

Hemos practicado simultáneamente en el conejo cancerizaciones provocadas y bloqueos. Las cancerizaciones se habían obtenido por enjalbegaduras de alquitrán en la oreja, según el procedimiento de ITOCHIKAWA y BAUM, de uso en nuestro laboratorio, desde hace muchos años (1). Los bloqueos se habían realizado por inyecciones multiplicadas, intravenosas o intracardiacas, de una solución de colargol al 20 %. Efectuamos la impregnación de diversas vísceras (bazo, hígado, epiploón, etc.), por las partículas metálicas. La mortalidad intensa de que fué seguido nuestro experimento, muestra, por otra parte, que la saturación había sido llevada hasta los límites de la tolerancia.

En 7 individuos que sobrevivieron a las aplicaciones de alquitrán y a los bloqueos, no hubo ni uno tan sólo en el que las neoplasias permitieran descubrir otras lesiones más que la hiperacantosis y la hiperqueratosis clásicas de las fases iniciales, siendo así que un animal testigo era portador de epitelomas desde el 29 día.

Esta comprobación fué, sobre todo, demostrativa para dos de nuestros conejos muertos respectivamente a los 42 y 60 días, sin manifestaciones neoplásicas.

En Alemania, W. MUNCK, estudiando el sarcoma injertado del ratón, había visto igualmente que, bajo la influencia de la acumulación vital de azul tripan, los tumores se desarrollaban con mucha más lentitud. Estas observaciones parecen, no obstante, menores

que las nuestras, puesto que aquéllas son debidas a la utilización de los injertos y éstos constituyen un método imperfecto de cancerización, ya que el animal receptor se porta como un huésped; la transformación maligna de las células se efectúa antes de la implantación del injerto en su organismo.

La asociación de la esplenectomía a los bloqueos, que parece realizar la intervención más mutilante del S.R.E., ejerce una parecida influencia inhibitora evidente sobre el crecimiento tumoral. En dos animales así tratados, pudimos comprobar la ausencia completa de neoformaciones al 50 y 52 días.

Por el contrario, las esplenectomías sin bloqueos, parecen gozar de inverso poder y acelerar la rapidez de cancerización. De eso dan fe nuestras observaciones y las de OSER y PRIBZAM y DE KORENTCHE VOKY. Este hecho puede parecer contradictorio con los que acabamos de exponer. Pero ya se sabe que la extirpación simple del bazo acarrea la aparición de múltiples centros vicariantes en distintas vísceras y, sobre todo, en el páncreas, primeramente simples funciones histológicas, más tarde, verdaderos bazos suplementarios (ARGAUD y SOULA). Así, pues, las semanas consecutivas a la esplenectomía coinciden más bien con el desenvolvimiento de la actividad retículo-endotelial general del organismo, que a nivel de los tumores en evolución, se traducen por la estimulación comprobada de los procesos neoplásicos.

Por otra parte, hemos querido poner más directamente en evidencia las modificaciones de la evolución tumoral con motivo de la excitación funcional del S.R.E. A este efecto hemos preparado extractos de órganos de estructura retículo-endotelial, extractos etéreos fabricados según la técnica de WATERMAN, partiendo de vísceras frescas de ternero recogidas en el matadero y tratadas inmediatamente. Los extractos cuya acción hemos estudiado, derivaban del bazo, del hígado y de los ganglios linfáticos.

WATERMAN había pretendido aislar por el método que hemos seguido, un principio dotado de propiedades líticas, frente a los elementos cancerosos. En realidad, es una aceleración manifiesta de la cancerización que hemos comprobado en todos los casos. Los extractos esplénicos se mostraron particularmente activos: en uno de nuestros animales la aparición del epiteloma se produjo después de 20 días.

Se pueden interpretar estos hechos, admitiendo ya que los extractos empleados aportan un principio específico favorable a la proliferación maligna, ya que su introducción excita, como la de toda sustancia heterógena, las reacciones del S.R.E., e indirectamente, el crecimiento de los tumores.

\* \* \*

Todos nuestros datos son, pues, como se ve, perfectamente concordantes. Todo sucede como si la actividad funcional del S.R.E. se ejerciera normalmente en beneficio del crecimiento canceroso. El S.R.E. puede ser considerado como generador de sustancias hormonales, útiles para la vida tisular,

(1) Ver: M. SENDRAIL.—Estudio de Carcinología experimental. Tesis Toulouse, 1925.

para la nutrición y para la multiplicación de las células. Todo hiperfuncionamiento del sistema es favorable a los cambios intensos, a las multiplicaciones desordenadas y aceleradas, de los cuales es asiento el foco canceroso. Toda meiotropía retículo-endotelial, por el contrario, agota la producción de estas sustancias favorecedoras y hace más precario el desarrollo de los tumores. Esta concepción ha recibido, por otra parte, una confirmación histológica, y BABÉS ha comprobado la realidad anatómica de una hipergénesis de formaciones retículo-endoteliales en el curso del epiteloma del alquitrán.

Encuéntrese aquí un nuevo ejemplo de los lazos que unen el crecimiento neoplásico y el conjunto de funciones histológicas. ¿Cómo admitir que el cáncer sea ordinariamente el proceso estrictamente local que aun describen ciertos autores, basándose en observaciones prescritas? ¿Cómo admitir que el cáncer se desarrolla separado de toda la vida del organismo que invade? Es mucho más conforme a los datos fisiológicos el concebir que toda variación importante del medio interior tendrá su resonancia sobre el foco tumoral. Es lo que nos habían permitido comprobar

las investigaciones consagradas al estudio de las influencias nerviosas y endocrinas sobre el cáncer experimental. Es lo que nuevamente comprobamos en el dominio de la actividad del Sistema Retículo-Endotelial.

#### RESUME

*L'inhibition du système reticulo-endothélial obtenue moyennant la splénectomie ou avec l'injection intraveineuse des doses massives de substances étrangères, surtout de colloïdes, empêche ou rend plus lent le développement des tumeurs malignes. Par contre, l'excitation fonctionnelle du système, obtenue moyennant l'injection d'extraits téhéérés d'organes de structure reticulo-endothélial, accélère la croissance des tumeurs.*

#### SUMMARY

*Inhibition of the reticulo-endothelial system obtained through splenectomy or through intravenous injections with massive doses of foreign substances, specially colloids, prevents or delays the growth of malignant tumors. Conversely, functional excitement of the system, secured by injections of teheral extracts of organs of reticulo-endothelial structures, accelerates tumor growth.*