

Consideraciones generales sobre el origen y la biología de los tumores malignos

por el doctor

Fernando Blumenthal

Exdirector del Instituto del Cáncer, de Berlín, actual Profesor en la Universidad de Belgrado

El problema del cáncer no es solamente un problema médico científico, sino también un problema social, desde que el cáncer ocupa uno de los primeros lugares entre las causas de muerte. En Alemania el número de muertos por cáncer es grande, ha dejado atrás el número de casos de muerte por tuberculosis. De tuberculosis morían a principios de este siglo: en 10.000 habitantes, 13, y de cáncer 5. Hoy día se cuentan nueve casos muertos por tuberculosis y 12 casos de cáncer en 10.000 habitantes. ¿Cuál es la causa de este aumento de mortalidad por cáncer en la estadística? ¿Es un verdadero aumento, o hay que buscar la causa en un cambio completo de nuestra manera de vivir, es decir, en las condiciones que actúan alrededor de nosotros sobre nuestro cuerpo? La cultura fué culpada; sobre todo los excesos de alimentación. Si esta suposición fuese verdadero se verificaría. Frederick HOFFMANN ve en ello la prueba de que en Africa se cuentan muy pocos casos de cáncer entre los negros, pero éstos

si viven en América presentan la misma proporción que en la raza blanca. Otros autores niegan que el cáncer sea raro en los países cálidos. La proporción de causas de muerte en la estadística ha cambiado completamente desde principios del siglo.

El progreso de la higiene es el principio de la disminución de las enfermedades infecciosas que diezaban los recién nacidos y aún nuestra juventud. Desde principios de siglo la duración media de vida de los hombres ha aumentado de 40 años a 60 años. Muchas más personas hoy día que entes llegan a la vejez, entre la que el cáncer busca ordinariamente la mayoría de sus víctimas. Para los indígenas de los países primitivos este factor debe desempeñar un gran papel, así como la edad, éstos, a causa de la falta de higiene, no alcanzan la cifra que encontramos en los pueblos de gran cultura.

El segundo aumento aparente es debido a la actual orientación que prohíbe a los médicos el firmar las papeletas de de-

función con el diagnóstico de debilidad de la vejez como causa de muerte. Se ha comprobado que una gran parte de los hombres, habiendo muerto después de los 65 años, ha sido registrada como debilidad de vejez. Pero cuando se ha comprobado el diagnóstico clínico mediante autopsias, se ha visto que se habían equivocado y que casi la mitad de estos casos presentaban un tumor maligno. Había, pues, grandes errores en la estadística. Este hecho es interesante, aun en otro sentido, porque nos enseña que se encuentra el cáncer a menudo entre la gente vieja y que la idea de que el número de cánceres disminuye después de los 60 años, no es exacta. Pero, ¿cómo es posible que toda esta gente padeciesen cáncer, y que ni ellos mismos ni el médico se hubiesen dado cuenta de ello durante toda su vida? Esto no puede ser comprendido de otra manera más que mediante la comprobación de que el cáncer en la vejez es a menudo una enfermedad menos grave, comparada con la malignidad que observamos ordinariamente.

Si estas declaraciones parecen probar que el aumento del cáncer es una apariencia, autores como Borsst han hecho publicar una estadística de Munich, según la cual debe ser una verdad. En todas partes se observa que algunos cánceres, como los de pulmón, han aumentado.

La definición del cáncer no es sencilla. Ya el célebre Vincnow se quejaba de sus dificultades, y nosotros no podemos hacer otra cosa que él, es decir, describir los hechos más importantes que se producen en esta enfermedad. Las células de cierto órgano empiezan a crecer, se multiplican, y esta multiplicación no puede ser evitada. Un tumor toma origen y no puede ser detenido creciendo de sí mismo. Se había pretendido que las células cancero-

sas existían fuera del organismo y entraban en él con los alimentos desempeñando una vida parasitaria. Pero como a menudo las células cancerosas presentaban un metabolismo parecido al de las células del órgano en el que se desorrallaban, deben derivarse de ellas. Por ejemplo, las células de los carcinomas del recto producen pituita. Las metástasis de un cáncer de hígado en el cerebro han producido bilis, etc.

El hecho de que la célula cancerosa se distingue de la célula normal por la malignidad, llevaba a la idea de que esta malignidad debía ser reconocida por una diferencia morfológica. Las diferencias morfológicas han sido encontradas varias veces, pero no eran específicas para el cáncer, sobre todo no eran una prueba de la malignidad de la célula cancerosa. Ni los corpúsculos de Plimmer, ni los *Vogelungen* de Leyden, que eran juzgados idénticos a los corpúsculos de Plimmer, se encontraban en relación con la malignidad. Había que renunciar, pues, a ver en ellos una malignidad específica, al comprobar que el cáncer de mama de gato conteniendo numerosos *Vogelungen* no podía ser injertado.

Por otra parte, el cáncer del ratón, muy fácilmente injertable, no contiene *Vogelungen*. Del mismo modo los *blauweissen Zellen* de Josef Kocit que eran encontrados algunas veces en masa en los tumores, en la ascitis de los animales cancerosos, no han sido observados en todos los tumores. M. Borsst ha reunido en una comunicación presentada al Congreso de Madrid, todos los diversos hechos constatados en las células cancerosas demostrativos de una diferencia morfológica entre la célula cancerosa y la célula normal. Borsst llega al resultado de que desde los *geschwante Körperchen* de Leber hasta la

Plastinreacción de Lipschitz no hay más que ilusiones. Ni el grosor del protoplasma, ni el del núcleo, ni una diferencia desde el punto de vista de los cromosomas, ni figuras diferentes de mitosis tienen nada de específico. De manera que todo lo que sabemos actualmente de la célula cancerosa, es que esta célula presenta otro metabolismo, pero a este nuevo metabolismo no corresponde una morfología específica. A pesar de los nombres, anaplasia, kaptaplasia, displasia, no vemos nada de esto examinando la morfología de la célula cancerosa. Los más grandes esfuerzos han sido hechos en esta dirección por M. LIPSCHITZ, quien ha hecho la prueba de una reacción basófila del protoplasma (*Plastinreacción*) al lado de la aparición de cuerpos cromosomas (*stegosomen*). En nuestro Instituto de Berlín, M. HIRSCHFELD y Mme. KLEE no han encontrado más que raramente estas pruebas en los tumores de ratas y ratones y en las células del trasplante *in vitro*. Han demostrado que las mismas variaciones podían ser comprobadas en los tejidos regenerados, de manera que no se puede decir que esta aparición sea una prueba de que el cáncer es el resultado de una regeneración. No podemos demostrar la malignidad de un tejido más que por el ataque de células cancerosas contra los alrededores, como resultado de una heterotopia autodestructiva. Podemos hacer un diagnóstico exacto solamente si examinamos las relaciones del tumor con su vecindad. Además, se ha comprobado que cada sitio del organismo tiene su propia fisonomía ecotológica. En muchos casos es necesaria una gran experiencia para la decisión. El diagnóstico histológico de los tumores debe ser confiado a personas que posean la experiencia necesaria. No sólo la localización, sino también la edad puede desem-

peñar un papel, si se quiere precisar el diagnóstico. De esta manera M. Robert MEYER considera las atipias del cuello del útero, simplemente hiperplásticas y benignas en las personas de 19 años, mientras que en una persona de edad madura deben ser consideradas carcinomatosas. El clínico debe recurrir a la histología en muchos casos por sus indicaciones referentes a la anamnesis y el examen clínico. Por ejemplo, las imágenes histológicas de un adenoma maligno con crecimientos multiformes de las glándulas y con un epitelio de varias capas, deben ser consideradas benignas en un pólipo de la membrana pituitaria del cuello del útero; las mismas imágenes en la membrana del recto nos fuerzan a un diagnóstico de un carcinoma. Hay que juzgar de igual modo los estados precancerosos. Carecemos de medidas para predecir histológicamente el cáncer y nadie ha visto la transformación definitiva. En una célula maligna no se puede fijar seguramente la potencia latente a la malignidad morfológicamente. No se puede decir que la transferencia es un cáncer o que no lo es y en muchos casos no se puede sospechar la malignidad del tumor. Todo lo que sabemos de precáncer es que ciertas apariciones serán probablemente un cáncer, como HAMDI lo ha indicado para los basaliomas y el xeroderma pigmentosum. Tales estados son la enfermedad de Bowen y la de Paget. Los trabajos de HINSELMANN nos han mostrado la relación de la leucoplasia del útero con el carcinoma. Los patólogos, y en los últimos tiempos, STERNBERG particularmente, han protestado contra esta significación precancerosa. Tienen toda la razón de que en un sentido científico o más bien histológico, el precarcinoma no existe, y todo lo que decimos sobre esto, es más bien juzgado a posteriori. La

palabra precarcinoma es seguramente retrospectiva, pero la experiencia clínica nos muestra que este nombre puede tener una significación prospectiva muy útil. Es por esto, para la necesidad de la clínica, que tenemos que hablar de este estado precanceroso, y además porque en la lucha contra el cáncer este estado desempeña un gran papel.

El estado precanceroso termina con el desarrollo del tumor. Este nos parece ser la misma enfermedad cancerosa. Sin un tumor no podemos hacer el diagnóstico de la enfermedad. ¿Pero es que el tumor es la misma enfermedad? ¿O no es más que el resultado de un proceso que ha obligado a las células de un órgano a multiplicarse de tal manera que han dado lugar al desarrollo del tumor? El enfermo canceroso lo es ya antes de que el tumor se haya formado. Hay que distinguir entre el proceso que hace nacer un tumor y las consecuencias que se derivan del tumor. En el primer estadio del cáncer es efectivo solamente lo que hace multiplicar las células normales, de manera que se transforman en células cancerosas; en el segundo estadio hay el tumor que parece ser algo autónomo y parasitario, esto último en el sentido de que la célula cancerosa se comporta en el organismo como un parásito. En este segundo estadio no vemos más que lo que se deriva del tumor, sus consecuencias, y, sobre todo, la formación de metástasis. Pero quizá nuestra gran falta es que nos olvidamos de que existe aún la enfermedad etiológica del cáncer, es decir, la enfermedad que ha hecho nacer la célula cancerosa de la célula normal. ¿Es que la enfermedad sólo existe cuando el tumor está presente? Hasta hoy día, siempre se ha observado que con la producción de células cancerosas, es decir, del tumor, todo lo que hace

esta transformación en la célula normal no es ya eficaz. Esto puede ser verdad en un cierto número de casos. Sabemos que un cáncer que se ha desarrollado en una ulceración o en una herida sifilítica no es un estadio de la sífilis, sino que es una enfermedad autónoma. Pero si vemos, después de operaciones del todo completas, presentarse recidivas, es decir, de nuevo volverse cancerosas las células que eran hasta entonces normales, hay que sostener la idea de que la que ha sido suficiente para producir el primer tumor, lo es aún cuando el tumor está completamente extirpado. Esta idea, de que la causa del primer tumor no existe cuando el tumor está formado se apoya en las experiencias de producir los cánceres por irritaciones. Por ejemplo: si alguien ha sufrido una quemadura seguida de una inflamación o de una ulceración y de esta ulceración empieza a formarse un cáncer, la quemadura no tiene nada que ver con este cáncer. Una vez existe el cáncer parece desarrollarse independientemente de su causa. Los rayos X que han conducido a un cáncer ya no actúan cuando el tumor se forma.

Pero las cosas no son tan sencillas. Vemos que todas las irritaciones que en las experiencias producen un cáncer, ya sea que se trate de irritaciones parasitarias, como los nematodos de Fibiger o los cisticercos de Curtis y Bullonch o de Borrel, ya sea de irritaciones químicas, como el alquitrán de Jamagiwa y Itchikaw, ya sean irritaciones físicas traumáticas, como los rayos X, conducen todas a un estado inespecífico: inflamación, o pequeños tumores benignos, dermatosis o queratosis. Llamamos todos estos estados, estados precancerosos, de los que acabamos de hablar. Pero todos estos estados conducen sólo en un número bastante restringido a un cáncer.

Sin embargo, no conocemos la causa por que en ciertos casos el cáncer se produce y en otros este desarrollo no tiene lugar. Hay dos posibilidades: una de que alguna cosa es aún necesaria para operar transformación de la precancerosis en la cancerosis; la otra de que la formación de un cáncer depende de una especie de disposición que se encuentra en el mismo organismo. Esta disposición existe sin duda. Podemos ponerla en evidencia generalmente y localmente. Si damos a nuestros animales, en los cuales queremos producir el cáncer mediante pincelaciones con alquitrán sobre la piel, una alimentación rica en colessterina, podemos aumentar sensiblemente el número de cánceres obtenidos. Y si añadimos a la alimentación cal, magnesia o bien extractos de cerebro o jugos intestinales, disminuimos y hasta impedimos la formación de un cáncer. Y si producimos al lado del lugar en donde hacemos las pincelaciones, heridas, mediante escarificaciones (Doelman) o quemaduras (Fischer-Wasels), llegamos a producir el cáncer en los lugares quemados o en las escarificaciones.

La teoría de que algo hay que convierte la predisposición llamada precancerosa en cancerización, supone que hay un agente o un principio canceroso en los cánceres, que es la verdadera causa del origen de esta enfermedad. Naturalmente, se ha pensado de nuevo en un parásito, y los partidarios de la teoría parasitaria del origen del cáncer se acogen a esta idea. Primero hay que ver si existe verdaderamente alguna cosa en los cancerosos, sobre todo en las células precancerosas, que puede ser separado de ellas y que inyectado a un organismo normal produce en él el cáncer. Es sabido que las experiencias de EHRLICH, de BASHFORD, de Leonor MICHAELIS, de BORREL y otros, han estable-

cido como un dogma el que es solamente la célula cancerosa intacta que, multiplicándose en otro organismo hasta entonces sano, produce el cáncer. Jamás se ha llegado en cánceres de ratas, de ratones o de otros mamíferos, a poder extraer algo del tumor, que dé origen a un cáncer.

Fué, pues, una gran sorpresa cuando Peyton Rous y MURPHY comunicaron que en un sarcoma de un pollo ellos habían llegado a obtener tumores con filtrados de extracto de tumor. Después de una larga discusión sobre si estos filtrados contenían aun células o núcleos de células que eran la causa de los resultados positivos, FRÄNKEL y MISLOWITZER, MURPHY, LEWIS y MASCHMANN han probado definitivamente que extractos de tumores de Rous purificados hasta no dar una reacción albuminoide, estaban en estado de producir el cáncer. Es hoy absolutamente cierto que en los sarcomas de Rous existe alguna cosa que queremos llamar agente o principio del cáncer y lo que TEUTCHLANDER ha llamado *Ens malignitatis*, que, separado de la célula puede producir un sarcoma de la misma histología que el tumor de donde este agente ha sido extraído. Este hecho es muy interesante e importante. Por ejemplo: los extractos de un osteofibrosarcoma, han producido este tumor, es decir, un osteofibrosarcoma, aun inyectados en un lugar donde no había substancia ósea. El hecho de que en los sarcomas de Rous un agente de cáncer existe fuera del tumor, era tan contrario a las ideas sostenidas largo tiempo después de Ehrlich y de otros investigadores para los otros tumores, que se quería demostrar la naturaleza blastomatosa de los tumores de Rous. Pero en esto no tiene razón.

La histología es en todo igual que la de los sarcomas de mamíferos, y en cuanto a la biología, M. Otto WARBURG ha pro-

bado que este tumor da exactamente la misma glucolisis que los cánceres de los roedores.

Falta saber si la biología de los sarcomas de Rous se diferencia, desde el punto de vista del agente del cáncer, de los tumores de los roedores. FRÄNKEL y MISLOWITZER han ensayado sus métodos en los tumores de los roedores. Los resultados fueron absolutamente negativos. Así de esta manera no se podía llegar a ninguna decisión. Hace algunos años que yo he comprobado, en colaboración con M. LINDNER que la sangre coagulada de animales inyectados, inyectada a otros animales, producía el cáncer. El mismo resultado fué obtenido con injertos hechos con el extracto de órganos de estos animales, así como con extractos de embriones de ratas o ratones portadores de sarcomas o carcinomas. Todos estos órganos no presentaban metástasis visibles. Estos hechos eran opuestos a nuestras ideas de que la sangre de los mamíferos no puede ser injertada con éxito. Se pretende que la producción de un tumor está ligada con la existencia de gran masa de células cancerosas, en los extractos acuosos de los tumores filtrados, y aun solamente filtrados por un papel. Pero mis investigaciones han sido confirmadas por un gran número de investigadores como FICHERA, TEUTSCHLÄNDER, NAGANO, BERREDKA, GROSS y otros. Sin embargo, hemos encontrado en la sangre de los cancerosos algunas células parecidas a las células cancerosas. otras pruebas fueron necesarias.

Hemos llegado aun a probar que la célula cancerosa puede actuar sobre células normales hasta llegar a transformalas en células cancerosas. Si hacemos trasplantes de un tumor de rata a un ratón sano añadiendo sangre de rata sana, llegamos a producir en el cuerpo del ratón un tu-

mor maligno. Es sabido que hasta hoy día no se han podido injertar los tumores del ratón más que en ratones, no en otro animal, como, por ejemplo, la rata. Estos tumores producidos en el cuerpo de la rata injertada por un tumor de ratón, no podían ya ser injertadas en ratones, pero sí en ratas. Es decir, el tumor que ha tenido origen en el cuerpo de la rata, no puede ser una multiplicación de células del tumor injertado del ratón, sino que debe ser un tumor completamente nuevo que deriva de las células de las ratas normales antes del injerto. Es, pues, absolutamente necesario suponer que en el tumor injertado del ratón se encuentra algo que verifica la inducción, por no decir infección cancerosa para las células de la rata.

Vemos, pues, que estas experiencias prueban que alguna cosa que se deriva de la célula cancerosa es cancerígena para las células normales. ¿Qué es, pues, esto? ¿Es que puede ser un *virus*, es decir, un parásito? Se ha pensado en las enfermedades cuya causa era un virus. Por el método del stalagmómetro se ha encontrado que todos los virus dan un cierto resultado. LOWENTHAL ha examinado este método por el filtrado de Rous. Los filtrados de Rous, es decir, el virus supuesto de Rous, se comportaba de igual manera, como, por ejemplo, el virus de la aaricela. Después de este resultado, puede preguntarse si el virus de Rous es algo parasitario. ¿Pero es necesario aceptar esta idea? No. El método por el que FRÄNKEL y MISLOWITZER han aislado el principio cancerígeno en gallinas de Rous, era el de WILLSTADTER, encontrado por el aislamiento de los enzimas. Además, si miramos el metabolismo de las células cancerosas y comparamos con el de las células normales, comprobamos esto: hace casi 30

años que WOLF y yo hemos estudiado la proteólisis de los tejidos. Para los tejidos cancerosos hemos llegado al resultado de que la autólisis que se encuentra en cada tejido, está fuertemente aumentada. Pero además se presentaba una alteración en la manera como el tejido canceroso puede disolver la albúmina de los otros tejidos, de un modo contrario a la autólisis de los tejidos normales que actúan solamente sobre la albúmina del órgano del cual se ha hecho la extracción, es decir, la autólisis del pulmón no actúa más que sobre la albúmina del hígado, etc. NEUBERG, que ha obtenido iguales resultados, ha llamado a esta aparición en los tejidos cancerosos heterólisis; y ABDERHALDEN ha hecho la comprobación de que en los cánceres la heterólisis actúa también sobre los péptidos. En el cultivo de células malignas asombra la gran liquefacción del plasma, que es además una prueba para el cambio del metabolismo de los prótidos. En los últimos años se ha confirmado este hecho, pero se ha pretendido que no era una fermentación proteolítica, sino una mutación del estado químico físico bajo la influencia del tejido canceroso. Para las fermentaciones he hecho con BRAHN la comprobación de que la oxidación en los tejidos cancerosos es muy baja. Los mismos hechos eran atribuidos a la lipasa por RONA y LANSITZKI. Y son de todos conocidas las famosas experiencias de M. Otto WARBURG de que la glucólisis presenta un cambio completo en los tumores malignos, de manera que la producción de ácido láctico ha aumentado sensiblemente. Y no es solamente la glucólisis anaerobia, sino también la glucólisis aerobia que presenta una gran cantidad de ácido láctico. Si nos fijamos en estos hechos, a los cuales se pueden añadir otros, hay un cambio en el metabolismo de las células

cancerosas comparado con el de las células normales. Pero hasta ahora no se ha encontrado una manifestación específica, es decir, una fermentación que pertenezca únicamente a la célula cancerosa. Se trata, pues, siempre de un aumento o descenso de una función. La variación cualitativa es pequeña, o al menos no pasa las fronteras de un cambio químico en la constitución del fermento existente en las células normales. Veamos lo que ocurre en la heterólisis y en la fermentación glucolítica. Es sabido que la fermentación glucolítica se compone de dos hechos: de una destrucción de azúcar y de una oxidación por la respiración de la célula. La destrucción de azúcar está aumentada de manera que el ácido láctico producido por ella presenta una tasa elevada; y por una mala respiración, en otros términos, por la falta de oxidación, el ácido láctico formado no es destruido. La glucólisis de la célula cancerosa no es específica; no presenta más que una variación de la glucólisis normal. El solo carácter específico que pertenece a la célula cancerosa es, pues, el desarrollo de un tumor en un organismo injertado. Los tejidos normales injertados, de igual manera que los tumores malignos, no dan jamás un tumor maligno ni aun los tejidos embrionarios y los tumores benignos. Se me puede hacer la objeción de que se han logrado injertar tejidos embrionarios con un resultado positivo, es decir, han dado un tumor maligno si se ha añadido, por ejemplo, ácido arsenioso. Son conocidas las experiencias que ASKANAZY ha hecho, hace ya unos 20 años y que han sido confirmadas por PETROFF y otros en estos últimos tiempos. Pero estas experiencias no eran del todo claras, por no saberse si el ácido arsenioso ha actuado sobre los tejidos injertados o in-

directamente sobre el organismo en el cual se había practicado el injerto. Significa un gran progreso que Albert FISCHER haya podido rehacer estas experiencias con un cultivo de células embrionarias del bazo de gallo añadiéndole el ácido arsenioso. Ha logrado obtener en gallos sarcomas de Rous. El mismo resultado ha sido logrado por BISCEGLIE sometiendo los cultivos de células embrionarias a los rayos X. Así, el hecho está demostrado para las células embrionarias del gallo que pueden ser transformadas directamente en células malignas bajo la influencia del ácido arsenioso y de los rayos X. De un modo un poco diferente, Mme. KLEE en mi laboratorio ha sensibilizado el organismo del ratón para el cáncer inyectando alquitrán a los ratones. Después ha injertado a estos animales tejidos embrionarios de ratón y por primera vez se produjeron sarcomas en un ratón inyectando a éste tejido embrionario. Mme. KLEE y yo, frotando con un pistilo el tejido embrionario hemos destruido la mayor parte de las células. Este maltrato debía provocar una perturbación en la respiración. El tejido embrionario maltratado de esta manera nos ha suministrado dos veces un tumor maligno después del injerto. ¿Qué es lo que resulta de estas experiencias? Resulta que el principio canceroso se encuentra ya en la célula embrionaria y que no es necesario que un virus o un parásito sea introducido, supuesto su principio cancerígeno en esta célula.

Vemos, pues, que todo lo que es canceroso en la célula cancerosa está ya preformado en la célula embrionaria. Todo se encuentra en estado latente. Por lo tanto, hay que decir que hasta hoy día aún no se ha logrado cancerizar las células normales adultas.

En cuanto a los irritantes del cáncer

no es necesario que sean específicos. Entre los irritantes parasitarios en el hombre que van a menudo seguidos de la formación de un cáncer, se cuentan la Bilharzia, la sífilis y quizá la gripe. Entre los irritantes químicos hemos ya hablado del alquitrán, y hay que añadir la parafina, la anilina y algunos derivados de este cuerpo. Quizá cada irritante, cuando actúa durante mucho tiempo y con una intensidad suficiente, puede convertirse en un irritante canceroso. Como todo lo que se vuelve eficaz en la célula cancerosa existía ya cuando era aún célula sana, no nos sorprendemos ya cuando vemos que la célula cancerosa puede transmitir sus cualidades cancerosas a sus descendientes. No conocemos el ejemplo de una célula que transmita hereditariamente a sus descendientes sus cualidades adquiridas, salvo la célula cancerosa. No podemos clasificar con M. A. FISCHER y CARREL la célula cancerosa como una célula enferma, pues una célula enferma, es decir, degenerada, no puede jamás producir de nuevo células llevando la enfermedad, es decir, no se multiplica. La célula cancerosa no es, pues, una célula enferma; es una célula en la que todas las cualidades que poseía siempre, pero de las cuales no sabía usar, han llegado a un estado manifiesto. Lo nuevo, lo único, es que estas células con cualidades manifiestas pueden ser las madres de una raza cuyas células todas presentan desde el principio estos nuevos caracteres. Todos estos caracteres pueden desarrollarse fuertemente de generación en generación, de manera que se llega a generaciones de células cuya posibilidad de ser injertadas aumenta, es decir, su malignidad.

El proceso que tiene lugar después de las irritaciones conducentes a un cáncer puede ser comparado a un proceso de regeneración. Esta idea ya existía, pero

ha sido puesta de manifiesto generalmente por FISCHER-WASELS. Si se incluye la regeneración cancerosa entre los procesos de regeneración, nos explicamos que los irritantes cancerosos no actúan solamente produciendo el cáncer, sino que hay además reacciones múltiples, como hemos visto antes. Para esta regeneración de procesos mixtos en el mismo lugar con el mismo estimulante, hay una prueba muy interesante en el tumor de las plantas. Vemos que en estos tumores crecen flores y hojas, de manera que observamos una formación completamente fisiológica al lado de la formación patológica, es decir, la regeneración es una reacción que es muy parecida en su biología a la biología cancerosa, lo que ha sido demostrado por M. PENTIMALLI. Este, examinando la glucólisis de los tejidos regeneradores ha comprobado la misma glucólisis anaerobia que en los tumores malignos, sólo ha encontrado una diferencia en la glucólisis aerobia.

Vemos, pues, que el cáncer es una alteración del metabolismo producido por irritantes, que originan en un principio un estado precanceroso, que según el carácter del estimulante es una inflamación, una intoxicación, una hiperplasia, un tumor benigno. El cambio de este estado precanceroso en canceroso es de nuevo la consecuencia de un metabolismo. Para este metabolismo parece ser necesario que el medio donde el cáncer se produce, presente cierta disposición. Este hecho está probado desde que hemos logrado producir esta disposición por un cambio químico en el medio. Las perturbaciones del equilibrio de los iones, los cambios en la conductibilidad eléctrica en sentido de elevación han dado un terreno donde las irritaciones pueden actuar bien. Dando una alimentación rica en potasio, aumen-

tamos el número de cánceres en nuestras experiencias; dando una alimentación rica en magnesio o en calcio, lo disminuimos sensiblemente. Esta disposición puede ser producida también por la transmisión hereditaria. En los Estados Unidos se ha cultivado una clase de ratones cruzando ratas cancerosas con otras cancerosas, de las cuales en gran número tenían cáncer. De esta manera Mme. MAUD-SLYE ha llegado a obtener una raza que tenía predisposición cancerosa de la piel y otra que tenía predisposición al cáncer del pulmón. Comprobó esta predisposición, por ejemplo, de la piel, por la experiencia siguiente: Puso las ratas que tenían predisposición para el cáncer de piel, otras teniendo predisposición por el cáncer de pulmón y otras no presentando ninguna predisposición, en una jaula conteniendo espinas. Las ratas fueron heridas, y a las que tuvieron predisposición para el cáncer de piel se les desarrolló el cáncer en sus heridas, mientras que las otras no teniendo predisposición en la piel tuvieron heridas que se curaron sin formación de cáncer. De ahí que no se puede admitir que el cáncer sea hereditario, pero que los factores de herencia pueden desempeñar un gran papel en los cancerosos.

Hemos visto más arriba que los cánceres experimentales que podemos producir con irritantes y hasta hoy día por ningún otro método, son precedidos cada vez de un estadio precanceroso. Pero si miramos los cánceres espontáneos de los animales y sobre todo los del hombre, este estadio nos parece faltar en la mayoría de los casos. Y todos estos irritantes, por los cuales hemos conseguido obtener el cáncer, no pueden tener más que un valor muy restringido; de manera que hemos considerado siempre los irritantes cancerígenos sirvien-

do solamente como ejemplo para la importancia de los irritantes en la cuestión del origen del cáncer. Pero es que hay que aceptar que la teoría de las irritaciones, como causa del cáncer, debe ser completada por otras causas que nos han escapado hasta hoy día. Yo no creo que esto sea necesario; es decir, podemos aceptar que cada cáncer puede ser la consecuencia de una irritación y que tiene también su estadio precanceroso, pero no siempre la vemos.

El efecto de la irritación depende de la importancia de la predisposición, x (irritación) + y (disposición) = z (cáncer). Pues bien, si la predisposición es grande, la irritación puede ser tan pequeña que no la percibimos. Pero si creemos en la teoría de los irritantes, hay que suponer que al lado de los irritantes externos, existen irritantes endógenos. Estos deben ser productos del metabolismo. ¿Es que tales productos existen? Después de las experiencias de WARBURG sabemos que el ácido láctico desempeña un gran papel en el metabolismo de los cancerosos. En los animales, hasta hoy día no se ha llegado a producir el cáncer por intermedio del ácido láctico. No se encuentra entre los irritantes cancerígenos. Pero desempeña un papel importante en el crecimiento de las células y especialmente de las células cancerosas. Bajo la influencia del ácido láctico el desarrollo de los tumores cancerosos aumenta fuertemente. Este ácido es además uno de los agentes más eficaces para bajar la tensión superficial, cuyo valor para la multiplicación de las células cancerosas fué puesto en claro después de las experiencias de TRAUBE y mías. En las plantas Paula MEYER y yo hemos logrado producir tumores friccionándolos con ácido láctico. Estas experiencias han sido sustentadas por BUTMAN. Otro cuer-

po producto del metabolismo es el cuerpo indol. Con el indol y su derivado el escatol, FISCHER, y más tarde CARREL, han obtenido haciendo fricciones en las orejas del conejo o inyectando soluciones en los músculos de los gallos, tumores a veces benignos, y otras malignos. Así, pues, en estos dos ejemplos está probado que en el metabolismo de la nutrición, ciertas sustancias son puestas en circulación pudiendo desempeñar un papel ya en el origen, ya en el desarrollo del cáncer. Y como estos productos irritan a cada momento, tenemos así verificada la irritación crónica y aun permanente, que desempeña tan gran papel cuando el cáncer ha de originarse.

Yo considero los factores endógenos como irritantes, lo mismo que los exógenos. Pero hay que pensar que estos factores son eficaces aun cuando el tumor esté alejado por la operación. Me parece imposible que la operación pueda influir en la formación del indol en los intestinos. Existen aun cuerpos cancerígenos que se forman en el organismo, como los tumores de caballos blancos, en los cuales la formación del tumor aumenta proporcionalmente a la blancura de los pelos después del quinto año, sin que exista ninguna irritación exógena.

Este hecho de que la causa irritante provoque este proceso a veces y otras otro y que no produzca siempre un cáncer, que a veces conduzca a un sarcoma, a veces a un carcinoma, nos indica que no es ella la última causa del cáncer, que está caracterizada por la autonomía y por la malignidad de su crecimiento. Hace falta que al irritante visible se añada un segundo agente que puede ser considerado como la causa específica de la formación de un cáncer. Hemos visto que se ha buscado este factor en un virus invisible

que no debe ser un parásito, pero que puede ser de origen celular, un catalizador, un enzima, un agente inanimado, el *ens malignitatis* de TEUTSCHLÄNDER. Para nosotros se trata de un agente químico que se origina en las células crónicamente irritadas y que da malignidad a las células sanas, la cual es transmitida hereditariamente a las células descendientes de ellas. Este agente tiene mucho parecido con un virus filtrable, y por ello con el principio de HÉRELLE. Con AULKE he probado que probablemente este agente toma origen en el bazo, hecho confirmado por TEUTSCHLÄNDER. Es un fermento de la malignidad que puede adaptarse a parásitos, aun a bacterias, y que de esta manera puede ser transmitido con ellas. Yo he insistido siempre en que el cáncer no es un problema de crecimiento, sino un problema de malignidad. ORTH, como patólogo, ha sostenido esta manera de ver las cosas y se ha unido a mi idea de que la malignidad es un problema del metabolismo. Este metabolismo general desempeña también un papel en la formación del estado precanceroso. FREUND y KAMNER han visto el hecho principal de la predisposición general en una alteración del suero a consecuencia de perturbaciones digestivas; otros atribuyen una gran importancia a las perturbaciones endocrinas, al bloqueo o a la irritación del sistema retículo-endotelial, o a falta de vitaminas. De esta manera se ve que el cáncer es un problema que se relaciona con casi todas las ciencias que quieren explicar su naturaleza. Es un problema de morfología, de química y de física. El cáncer es un problema que tiene su frontera entre los cuerpos animados y los inanimados. Se trata de saber si las células pueden producir alguna cosa que tenga caracteres de los seres vivientes. En el cáncer se forma bajo nuestros ojos, de nuestras

propias células, una nueva raza. Un proceso de mutación se desarrolla ante nosotros que nos indica como en ciertas alteraciones pueden transmitirse hereditariamente en los seres vivos.

Hemos hablado varias veces en la conferencia anterior no solamente de la cuestión de si el agente del cáncer es un parásito, sino que hemos además discutido si el estado precanceroso tiene a menudo una etiología parasitaria. Hemos visto también que la célula cancerosa, entrando en otro cuerpo de la misma especie, puede multiplicarse de tal manera, que se desarrolla un tumor a sus expensas. El éxito de los injertos de los tumores malignos tiene para nosotros un interés especial por el hecho de si la infección por el tumor canceroso es posible espontáneamente. Debe, pues, ser discutido, si el enfermo canceroso puede transmitir la enfermedad a otro individuo. Se ha comprobado a menudo que en el mismo organismo canceroso el trasplante del tumor era posible, por ejemplo, del labio inferior al labio superior, lo que llamamos infección por contacto. Hay casos en los que mediante la operación se hizo la diseminación de las células cancerosas. Sabemos que los cánceres espontáneos de los animales — y en el hombre se trata de tales cánceres —, al contrario de los cánceres injertados, son poco injertables. La mayoría no lo son. La causa es que la malignidad de los cánceres espontáneos está muy inferior a la de los cánceres injertados y que mediante el injerto aumenta la malignidad. En el hombre, M. KURTZMAN ha intentado la trasplatación de un cáncer de mama inyectando una cierta masa de este tumor. El resultado fué absolutamente negativo. Pero han habido accidentes en laboratorios donde se realizan investigaciones sobre el cáncer.

Unas personas tragaron, con ayuda de una pipeta, líquidos de un vómito de un canceroso, penetrando en sus estómagos, más tarde sufrieron un cáncer de estómago. Igualmente una persona que se había pinchado con una jeringa que contenía jugo canceroso, fué atacada de un sarcoma en la palma de la mano. Pero estos son accidentes que nos prueban que el cáncer del hombre es injertable bajo ciertas condiciones, a otra persona. Estos casos no existen más que en los laboratorios y el enfermo no injerta espontáneamente sus células a otra persona. Hay aún otra prueba contra la infección y la transmisión por contacto en el hombre. Vemos un gran número de cánceres de útero y la rareza de un cáncer en el pene. Se ha hablado mucho del cáncer conyugal, de las casas de cáncer y aun de sitios infestados de cáncer. Pero se hacían investigaciones exactas, los hechos no eran probados y padían ser explicados de otra manera. Aunque no tengamos un parásito que actúe como el de la tuberculosis, conocemos que, como irritantes, pueden producir un estado precanceroso, desde el que en un cierto porcentaje se desarrolla el cáncer. Hemos visto que algunos, como el parásito de la bilharzia en Egipto, desempeñan cierto papel en la etiología del cáncer, de manera que en Egipto y otros países en donde se encuentra este parásito, la lucha contra el cáncer abarca también la lucha contra la bilharziosis. Mientras que en otros países como Alemania, en donde este factor etiológico es desconocido, no tenemos necesidad de interesarnos por este parásito en la lucha contra el cáncer. Pues bien, se comprende que aunque no haya un parásito específico en la etiología del cáncer, no deben eliminarse los parásitos de su complejo etiológico. Todas las inflamaciones crónicas, consecuencia de in-

fecciones, pueden llegar a ser estados precancerosos y deben ser combatidas, pues toda infección crónica, no siendo curada puede ocasionar el cáncer.

El hecho de que el cáncer experimental ha sido observado con ayuda de irritantes, ha dado la solución a varias cuestiones importantes del cáncer. Vemos en un principio que jamás se ha logrado hasta hoy día producir un cáncer por un irritante, actuando una sola vez como es el caso del trauma. Siempre han sido necesarias irritaciones bastante permanentes, durando meses y aun años. Jamás una célula sana ha dado directamente origen a la célula cancerosa. He aquí la importancia de los estados precancerosos, y es nuestro deber el curar los estados precancerosos donde los encontremos. Estos estados pueden existir desde nuestra juventud, como por ejemplo, pecas, lunares, etc. También del mismo modo las verrugas; estados precancerosos pueden formarse durante nuestra vida y aparecen en la edad madura como la transformación seborreica de la piel. La cuestión del trauma ha sido discutida mucho y aún lo es. La guerra nos ha dado un ejemplo muy evidente de que los traumatismos sólo muy raramente llegan a producir un cáncer. ¡Millones de heridas! Pero rara vez un cáncer se ha desarrollado en la herida o en la cicatriz. Podemos decir que la guerra no ha influido en la estadística del cáncer. Tenemos el mismo aumento de mortalidad del cáncer en las estadísticas de los países que tomaron parte en la guerra que en los países que no estaban en este caso. Sin embargo, no se puede negar que un solo trauma no pueda ser la causa de un cáncer. Naturalmente, es muy raro, y esto debe ser probado muy exactamente en cada caso. En general es más corriente el

caso en los sarcomas que en los epitelomas.

El mecanismo por el cual el trauma es cancerígeno, es el siguiente: El trauma conduce a una irritación crónica en el lugar objeto del trauma. Por ejemplo: El estómago es objeto de trauma; de aquí resulta una gastritis que se vuelve crónica, y de esta gastritis, que es un medio favorable al desarrollo del cáncer, se origina este último. Ahora, he aquí la cuestión: ¿el trauma ha de ser siempre muy grave? La Cancerología experimental nos permite decir que no es absolutamente necesario, pues las experiencias de FIGUER y las muestras de obtener cánceres por medio de espirópteros y tumefaiens, han demostrado que el cáncer no se origina en las inflamaciones graves, pero muy a menudo en los lugares vecinos o en los órganos que no estaban irritados gravemente. No es del mismo trauma de quien hay que juzgar la gravedad. El efecto cancerígeno depende del efecto que ocasiona el trauma en el tejido traumatizado. Un pequeño trauma puede ir seguido de una alteración en el tejido que puede subsistir y convertirse en crónica. Existe aún otra suposición que ha sido desechada por la Cancerología experimental: es la idea de que el cáncer se manifiesta por un desarrollo rápido, sobre todo en su principio. La situación es ésta: El estado precanceroso puede durar años y años hasta que el cáncer se presente. Hemos adquirido este conocimiento mediante las experiencias del cáncer del alquitrán y también en los cánceres profesionales.

Si el papel que desempeña el trauma en la etiología del cáncer es dudoso, no lo es en el caso en que el cáncer exista ya. El trauma empeora gravemente algunas veces el cáncer ya existente. Si vemos declararse inmediatamente después del trauma

un cáncer, podemos estar seguros de que el cáncer ya existía bajo una forma latente y que el hecho traumático no ha hecho más que aumentar el crecimiento, de manera que el cáncer latente se ha puesto en evidencia. De esta manera hemos cambiado de opinión sobre la influencia de los traumatismos en la biología de un cáncer. El trauma puede estar en relación etiológica con el tumor inmediato, sobre todo un sarcoma, cuando hay síntomas que sirven de puente entre el cáncer y el comienzo del cáncer. Estos síntomas de puente (*Brückensymptome*) pueden existir durante mucho tiempo, aun años. Con los Rayos X, por ejemplo, que han sido seguidos de una quemadura conduciendo a un cáncer, duró unos 10 años aproximadamente, como lo ha observado HALBERSTÄDTER. Contrariamente a la opinión anterior, sostenida por THLEM en Alemania, tenemos hoy la opinión de que jamás el gran espacio de tiempo entre el comienzo de un cáncer y la causa que lo ocasiona es opuesta a una relación si los síntomas de puente están presentes, mientras que un tiempo muy corto, algunas de semanas, contradicen todas nuestras experiencias de producir un cáncer y pueden solamente ser declarado en relación con el cáncer en el sentido de un grave empeoramiento. De igual manera hay que tener presente las relaciones entre las enfermedades precedentes a un cáncer y el mismo cáncer. Es sabido que la relación entre las enfermedades del estómago y el cáncer de estómago, han sido discutidas largamente, sobre todo el desarrollo de un cáncer en un úlcus de estómago.

He de manifestar que el caso de que un cáncer se origine en una úlcera es raro. Pero la cuestión está mal expuesta. No hay que exigir que el cáncer se desarrolle en el mismo úlcus, a su margen o en la

ciatriz, sino que si alguien tiene una úlcera en su estómago, éste, totalmente, debe ser considerado como un órgano enfermo que se ha convertido por consiguiente en un órgano precanceroso. Se encuentra en este estómago, al lado de la úlcera la gastritis crónica, de la cual puede desarrollarse el cáncer, de manera que la úlcera conduce indirectamente al nacimiento del cáncer. Las mismas relaciones entre las enfermedades crónicas y el cáncer se encuentran en otros órganos. Es por esto que en la lucha contra el cáncer todos estos estados y enfermedades que preceden a los cánceres, deben ser considerados como precancerosos. Si evitamos — y podemos evitarlo — las dermatitis de los trabajadores en las fábricas de productos químicos, destinados a la preparación de parafina, de alquitrán, de anilina; si evitamos los catarros vesicales en los que trabajan con anilina, las enfermedades respiratorias en ciertos trabajadores de las minas, evitamos también la aparición de cánceres.

Hemos entrado ya en la cuestión de cómo el medio ambiente de nuestra vida actúa sobre el número total de cánceres. La estadística nos ha demostrado que en los países de Europa en general, la totalidad de la mortalidad del cáncer es la misma. Pero aunque el número total de casos de cáncer sea aproximadamente el mismo, la localización del cáncer es del todo diferente, según los diversos países. Observamos, por ejemplo, en Inglaterra, que los cánceres de mama y de útero sobrepasan dos veces y media el número de cánceres en Holanda. Pero tenemos en cambio en este país una cantidad elevada de cánceres de estómago, y sobre todo, una gran cantidad de cánceres de lengua. En Baviera, el cáncer de estómago domina y el cáncer de la lengua es raro. En el Japón

el cáncer de mama es muy raro, pero el cáncer de esófago es frecuente.

Esta diferente localización debe depender de alguna cosa, y suponemos que ésta es la distinta manera de vivir en cada país. Se ha pensado en la cultura y en la alimentación. Se ha pensado en alguna cosa que pertenezca al terreno, en el cual vivimos, una emanación física o eléctrica, como está indicado por la "*Wünschelrute*". Empezando por este último, hasta hoy día no se sabe aún sobre qué actúa la *Wünschelrute*. Se ha culpado la emanación de radium. Una experiencia que mi colega el profesor FIELDRICH, de Berlín, y yo, hemos hecho con un *Wünschelrutengänger* muy conocido, ha dado un resultado claramente negativo en una habitación, en la que se hallaban dos gramos de radium. Esto prueba que no es la emanación del radium que la hace actuar.

Según todas las leyes físicas es imposible que sean rayos el agitador, teniendo en cuenta que los rayos se esparcen siempre por difusión, mientras que el resultado de la *Wünschelrute* varía de un centímetro al otro.

El resultado de todas estas investigaciones ha sido completamente negativo y se puede decir que no está probado que la *Wünschelrute* indique un fenómeno objetivo en modo alguno, y que éste fenómeno supuesto no tiene ninguna relación con el cáncer.

Examinemos ahora las influencias de nuestra manera de vivir, la cultura, la nerviosidad, el alimento. Varias veces se ha pretendido que son los progresos de la cultura que han hecho de nuestra vida normal una vida tan irregular y nerviosa. Todo ello producirá una pernicioso influencia en nuestro cuerpo, de manera que el cáncer podría desarrollarse más fácilmente. En los últimos tiempos LIECK, de

Danzig, ha sostenido esta hipótesis, afirmando que en las razas primitivas el cáncer es raro. Se puede decir en dos palabras que esto no tiene una base real. La Sociedad de las Naciones ha hecho una estadística en un pueblo de la región septentrional. Se han encontrado en los esquimales la misma distribución de cánceres que en otros pueblos. FIBIGER ha observado el gran desarrollo del cáncer en Groenlandia, y en los pueblos de países cálidos hay estadísticas de DEKLMAN y de otros, en que el cáncer no es raro. No es tampoco verdad que el cáncer es raro en los países en que el paludismo existe, y que esta enfermedad excluye al cáncer.

Aun en los países en donde se ha extirpado el paludismo, no se ha visto hoy día variación en el número de cánceres. Si el cáncer no es observado tan a menudo en los países cálidos o fríos, es porque la estadística es primitiva, como los mismos pueblos. Como la higiene es aún primitiva los hombre no alcanzan edad avanzada como entre nosotros. Me habían siempre escrito que en Palestina el cáncer es raro y sólo los emigrantes mueren de él. Mi colaborador de Berlín, M. HALBERSTÄDTER, habiendo ido a Palestina y teniendo una fama como gran radiólogo del cáncer, me escribe que los cánceres aparecen por todos lados. Desde que en los países de Europa y de América se ha educado al "es curable si se trata a tiempo", muchos cancerosos que no habían consultado jamás un médico hasta entonces, se presentan. Allí donde no hay médicos que sepan curar el cáncer, como en los pueblos primitivos, los cancerosos son ignorados. En cuanto a la nerviosidad, se puede decir que es un traumatismo que actúa sobre el cuerpo entero. Es absolutamente verdadero que se ve a menudo desarrollarse rápidamente un cáncer después de un

ataque nervioso. Los choques nerviosos actúan de una manera parecida como en la diabetes. En cuanto a la influencia de la alimentación sobre los cánceres experimentales, esta cuestión ha sido estudiada involuntariamente por primera vez durante la guerra. Las circunstancias de la guerra obligaban en Alemania a menudo a cambiar de alimento. A consecuencia de estos cambios se veía desaparecer la variedad de tumores que se habían cultivado con tanto cuidado. Se veía al mismo tiempo que en las ratas y ratones bien alimentados, los cánceres de alquitrán se desarrollaban mejor que en los animales a los cuales se les había dado una alimentación deficiente. Más tarde se reconoció por otros hechos que la composición de la alimentación tenía una gran influencia sobre el desarrollo del cáncer. Una alimentación rica en potasio aumentó fuertemente el crecimiento de los tumores y multiplicó al mismo tiempo las metástasis. Lo contrario sucedió con una alimentación rica en calcio y magnesio. M. DELBET ha sostenido la idea de que en los países en que el suelo es rico en magnesio, los cánceres son raros, por ejemplo, en Egipto. El trigo producido por este suelo es rico en magnesio. Este hecho no está aun comprobado, pero el Dr. MAINZER acaba de escribirme desde Alejandría, que los cancerosos son muy raros en su hospital. Al contrario, el efecto de una alimentación rica en potasio sobre el crecimiento del cáncer ha proporcionado la base de un ataque contra el abono artificial, que es muy rico en fosfato potásico. Pero cierto es que hasta hoy día no está comprobado que el trigo cultivado sobre un terreno abonado con abono químico contenga más potasio que otros trigos. Por otra parte, hemos visto que una alimentación muy rica en grasas o hidrocarbonados aumenta el crecimiento del

cáncer, lo mismo que una alimentación rica en vitaminas. Por eso GASPARRI quiere suprimir los alimentos crudos en la dieta de los cancerosos. Mis colaboradores GEREB y FRÄNKEL han hecho experiencias en las ratas cancerosas para poner en evidencia la influencia de las vitaminas sobre las recidivas que se producen después de la operación de los animales injertados. Después de una alimentación rica en vitaminas, han visto mayor número de recidivas y los tumores dieron más metástasis que los controles con la alimentación habitual. En mi Instituto hemos empezado a hacer investigaciones con una dieta mediante las vísceras que hemos añadido a la alimentación ordinaria. Mi alumno KRETSCHMAR, bajo los auspicios de mi asistente AULER, ha examinado de esta manera casi todos los órganos del cuerpo adulto. No ha tenido grandes éxitos, salvo dos órganos, el cerebro, y el jugo intestinal de las mucosas del tubo digestivo.

Las dietas que contenían el uno y el otro han protegido las ratas y ratones del injerto. Después, mi asistente JACOBS ha hecho experiencias con tabletas I. B. 5 que un químico, Bellas, nos había dado, conteniendo una gran parte del jugo de las mucosas de los intestinos de animales, preparados de una manera especial. El resultado sobre los animales con I. B. 5 fué sorprendente. Dando estas tabletas por vía oral, el tumor injertado no se desarrolló, el crecimiento fué detenido y el mismo tumor desapareció.

Entonces hemos probado la terapéutica bucal mediante estas tabletas en el hombre canceroso. Hemos llegado a aumentar los éxitos de la radioterapia, de manera que un número de casos que habían resistido en un principio a la radioterapia, presentaban después de las tabletas un

buen resultado, sobre todo en combinación con la repetición de la radioterapia.

Los mejores resultados fueron alcanzados en los cánceres del tubo digestivo como el cáncer de estómago, de esófago y del recto. Debemos, pues, pretender que la aplicación oral de I. B. 5 puede mejorar considerablemente los éxitos de la radioterapia. Si hemos empezado, aun en casos avanzados, por las tabletas y no hemos añadido la radioterapia más que en el momento en que las tabletas parecían producir un efecto favorable, lo que sucede después de 2 ó 3 semanas, los resultados han sido mejores. En algunos casos solamente con la ayuda de las tabletas se han hecho desaparecer los tumores, por ejemplo en un caso de cáncer de mama. Está probado que el jugo intestinal dado "per os", influencia el crecimiento de los cánceres, de suerte que la terapéutica radiológica hecha por el radium o por los rayos X multiplica su buen efecto. Una palabra sobre la dieta Gerson-Sauerbruch. En enfermos atacados de lupus y de un carcinoma, hemos dado esta dieta rica en aceite de hígado de bacalao y pobre en sal, lo que ha hecho retroceder el lupus, pero el cáncer se ha desarrollado rápidamente. Se ha probado también la organoterapia mediante la aplicación de inyecciones intramusculares e intravenosas. Estas inyecciones han disminuído el crecimiento de los injertos si se aplicaba extracto de bazo, de timo, de hipófisis, de placenta o de médula ósea. Con el bazo ha sido BRAUNSTEIN el primero que ha comprobado los efectos protectores de este órgano contra el injerto, y los hermanos ZONDER dicen haber obtenido resultados semejantes mediante un extracto de hipófisis, preparado especialmente para este fin. Últimamente FICHERA ha publicado que en un cierto número de casos de cáncer ha obte-

nido una gran mejoría y aún curación, inyectando extracto de bazo, de timo y de médula ósea.

Pero esta terapéutica, muy complicada, no ha logrado resultados que sobrepasaran a los otros, ya obtenidos, haciendo el resumen de la opoterapéutica intramuscular e intravenosa. Todo lo que se ha visto por las inyecciones que atormentan al enfermo canceroso, se puede conseguir mediante una terapéutica dietética que nosotros proseguimos, por ejemplo, por medio de las tabletas T. B. 5. Pretendo, además, que la terapéutica dietética no es la misma que las inyecciones, pues actúa principalmente por vía intestinal. Hace ya tiempo que los excelentes investigadores de Viena, M. FREUND y Mme. KAMINER han lanzado la idea de que el cáncer se origina en los intestinos, debido a la formación en ellos de un ácido graso que protege las células cancerosas y de otra sustancia que provoca su disolución. Según las experiencias de SILBERSTEIN y en mi laboratorio de AU-LLER, la fermentación del azúcar se verifica en los intestinos de los cancerosos de una manera distinta de como ordinariamente se verifica. Por ejemplo, la fermentación de la sorbita. Se ha pensado hasta en hacer de ella un método diagnóstico del cáncer, que ha fracasado.

He hablado en mi primera conferencia del metabolismo, y sobre todo de la fermentación en los tejidos de los cancerosos. Estos hechos han sido el motivo de ponerlos en evidencia la malignidad de las células cancerosas. El aumento de la autólisis en los tejidos cancerosos nos demuestra la capacidad de estos tejidos para poder disolverse por ellos mismos; es decir, la disolución espontánea. La heterólisis, es decir, la capacidad de verificar un cambio químico o físico en otros cuerpos proteo-

líticos, nos demuestra que las células cancerosas pueden actuar en su vecindad. Es el crecimiento infiltrante y destructivo, el que puede desencadenarse con esta aparición. Albert FISCHER ha demostrado en un *film* que las células musculares se disuelven en un cultivo en presencia de células cancerosas; y el hecho de que el plasma se vuelva tan rápidamente líquido en el cultivo del tumor, es un signo del metabolismo influenciado por la célula cancerosa. Esta aparición fué también base para FUCHS, quien ha creado sobre ella su método muy complicado de un diagnóstico en la sangre de los cancerosos.

Pero la biología de la célula cancerosa se esclarece de día en día. El descenso de la capacidad de oxidación está completamente en concordancia con la teoría de OTTO WARBURG, que dice que perturbaciones respiratorias son el punto de partida del cáncer. Si hay en un lugar una falta de oxidación, todas las células deben morir, puesto que en general las células del organismo no pueden vivir sin oxígeno, salvo algunas. Estas se desarrollan y se convierten en células cancerosas, pues la célula cancerosa puede vivir con una mala respiración. Esta idea tiene una base en las experiencias de EWING en Nueva York. Este investigador ha preparado un terreno conteniendo poco oxígeno, mediante un éxtasis en la mama de ratas, y en dos casos ha visto aparecer el cáncer. He hablado de las experiencias de Albert FISCHER, que ha logrado transformar células embrionarias por adición de ácido arsénico. Según las investigaciones de DRESEL, el ácido arsénico suprime la respiración de las células.

El descenso de los efectos de la catalasa deriva de los tejidos cancerosos; ha sido para nosotros el punto de partida de las experiencias para esclarecer si las per-

turbaciones del metabolismo que habían sido demostradas en las células cancerosas, influenciaban de igual manera a los otros tejidos del organismo. Hemos encontrado que así era en el caso de la catalasa y en la fermentación proteolítica, y en los últimos tiempos se ha pretendido también encontrarla en la glucólisis. Estos hechos nos muestran que inmediatamente después de la formación de un tumor, el cáncer se convierte en una enfermedad de la nutrición de las células y se puede esperar encontrar en la sangre de los cancerosos todos los cambios de metabolismo observados en los tumores. Hace ya 20 años que en mi Instituto hemos buscado un diagnóstico en la sangre de los cancerosos que estuviese basado en la disminución de la catalasa. Los resultados no fueron malos, pero no bastaron; el método era demasiado complicado. Ahora, el método ha sido simplificado por KARCZAG. Según sus experiencias, parece que este método, es decir, la determinación del efecto de la catalasa en la sangre, puede ser un diagnóstico para el cáncer. En la misma dirección ha trabajado M. ROFFO, quien ha tomado sustancias que cambian de color por oxidación. Nos ha demostrado en Madrid que ha obtenido bastante buenos resultados con su método de influenciar una solución de rojo Congo con el suero de los cancerosos.

El otro fenómeno, muy interesante, que puede conducir algún día a un diagnóstico del cáncer en la sangre, es la radiación mitogenética de GURWITSCH. GURWITSCH ha emitido la hipótesis siguiente: Los tejidos emiten radiaciones que tienen un poder mitogenético y son capaces en el cáncer en particular de ejercer un efecto de estimulación de las mitosis. Estos son los rayos ultravioleta de unos 1.900-2.500 angstroms aproximadamente. Están

localizados en el animal adulto al nivel de la sangre, o provienen de la oxidación de una substancia contenida en el suero. Para GURWITSCH, la sangre parece tener el monopolio de la radiación en el organismo adulto y sano. Los tejidos embrionarios están totalmente desprovistos de poder mitogenético.

KLENETZKI ha comprobado que los carcinomas presentan los rayos mitogenéticos, pero la diferencia no es sensible, comparada con las radiaciones de los otros tejidos.

Sin embargo, la sangre de los carcinomatosos pierde su poder mitogenético, lo que parece ser constante en el cáncer, pero no es específico. Pero después de una perfecta operación de un cáncer de la rata, la sangre empezó a irradiar.

Una cuestión muy importante es, si el cáncer es en un principio una enfermedad local o desde su principio una enfermedad general. La suposición de que el cáncer es durante bastante tiempo una enfermedad local, es la base para el éxito de la perfecta operación del tumor. Pero hemos visto que el tumor es el resultado de lo que hace el cáncer. Si el cáncer es el resultado de una irritación externa, ésta puede desaparecer antes de que el tumor esté allí, como los rayos X, pero si es la consecuencia de irritantes endógenos, éstos persisten después de la formación de un tumor y conducen, cuando el tumor está alejado, a otro. De igual modo hemos observado un agente o principio canceroso que puede desprenderse de la célula cancerosa. Se forma, como ya he explicado, en la célula normal, cuando se convierte en célula cancerosa. LASER, inyectando alquitrán en los pollos, ha llegado a producir tumores de Rous mediante la sangre de estos pollos antes de que el tumor haya sido visible. Por otra parte, yo y mis

colaboradores hemos demostrado que la sangre de los mamíferos cancerosos contiene el principio cancerígeno. BESREDKA y GROSS, en un gran número de investigaciones han observado que este principio en el sarcoma de la rata se encuentra ya en la sangre algunas horas después de verificado el injerto. Todo esto despertó en nosotros la duda de que cuando el tumor está formado, la enfermedad es ya general. DUSTIN y su escuela han observado que en el cáncer de alquitrán, se encontraban ya cariocinecisis y mitosis en cada órgano antes de que el tumor estuviese formado. Supongamos, pues, que el tumor deba presentar ya un cierto desarrollo cuando nosotros lo observamos; debemos, pues, creer que cualquier terapéutica local debe ser una utopía y que la operación debe fracasar en cada caso. Las probabilidades de una operación deberían limitarse a un terreno tan pequeño, como en la operación de la lesión primaria de los sífilíticos. Felizmente, esta conclusión no es exacta. Las estadísticas de los casos operados de cáncer muestran, ciertamente, un número muy restringido de curaciones completas, si bien nadie está con ello satisfecho. Pero cuando no se cuentan los canceroides, la operación nos da en muchos cánceres, como el del útero, de la piel, etc., un tanto por ciento del que estaríamos contentos si otro método nos los hubiese proporcionado; de manera que los resultados de la operación son en la práctica mucho mejores de lo que deberían ser teóricamente. La explicación se da quizá por las observaciones siguientes: Hemos podido transmitir el principio canceroso por embriones de animales cancerosos que estaban por casualidad embarazados. El hecho fué sorprendente, como si no hubiéramos quitado los embriones, los recién nacidos tenían cáncer. Esta con-

tradición no puede ser explicada más que por la hipótesis de que el principio canceroso que se encuentra en los embriones se ha vuelto ineficaz después de nacer el animal. Parece que en las ratas sarcomatosas de BESREDKA se trataba de un fenómeno parecido. Su sangre produjo el cáncer los primeros días después del injerto, para desaparecer más tarde y aparecer de nuevo al séptimo día. Esto quiere decir que el principio canceroso, encontrándose en la sangre fué ineficaz hasta que de nuevo este principio fué enviado a la sangre por las células cancerosas. Volvamos al éxito de la operación. Esta tendrá éxito el día en que la sangre no tenga ya principio cancerígeno. Pero no sabemos cuándo será este día. Y cuando el principio se encuentra en la sangre hay aún la posibilidad de que el organismo lo destruya.

Las experiencias de que hemos hablado en las dos conferencias, han sido el punto de partida de un número de investigaciones para una terapéutica del cáncer, fundada en una base experimental. Acabamos de observar que, según WARBURG, la célula cancerosa es una célula cuya respiración está perturbada. La falta de oxígeno es lo primero, y el aumento de glucolisis la consecuencia. Hay sustancias que impiden la glucolisis. Son sobre todo sustancias colorantes. Hemos inyectado el violeta de metilo al canceroso. Hemos tenido un resultado sorprendente en un principio, es decir, un decrecimiento rápido siguió. Después hemos buscado una manera de substituir la falta de oxígeno, dejando respirar los enfermos bajo una presión de oxígeno, pero sin gran éxito. FISCHER-WASELS, con igual fin ha hecho un tratamiento combinado de dos gases, el oxígeno y al ácido carbónico, que ha hecho respirar con una máscara a sus enfermos. Los resultados en los animales

cancerosos han sido excelentes. El Dr. MAGRAT, según las sugerencias de HABER, ha ensayado un tratamiento con fosfátidos-peróxidos que debían ser inyectados intravenosamente. Era, sobre todo, por un fósforo superóxido que ha llamado *Pertipon*, ha tenido resultados muy interesantes en los animales cancerosos. Con CRAMER y MÜHSAM ha tratado gran cantidad de enfermos con este método. Ha tenido algún éxito, pero el método no está exento de peligro. He visto serias perturbaciones después de la inyección intravenosa que me han obligado a abandonar estas experiencias. Muchos investigadores han probado de disminuir la alcalosis que se observa en la sangre de los cancerosos, dando ácido muriático. Yo y otros hemos buscado un cambio del metabolismo general del organismo por un tratamiento yodado y arsenioso (RIVOREX). He combinado siempre este tratamiento con la terapia radiológica y hay que decir que existen tumores que dan una reacción muy favorable a esta terapéutica, como los sífilíticos. Pero no son siempre tumores sífilíticos, tienen una histología seguramente cancerosa. Quiero hacer aún mención del azul de isamina que, aplicado por vía intravenosa, ha sido introducido por M. ROOSEX, ebe disminuir la glucólisis y hacer una deshidratación de los tumores. Las experiencias hechas con el tumor canceroso han mostrado que contenía más agua que otros tejidos. La acción deshidratante se ve por aplicación del extracto de placenta. En mi Instituto hemos visto subir la diuresis de un litro a tres y hasta cuatro. No quiero hablar del gran número de experiencias que se han hecho aplicando otros cuerpos químicos, sobre todo los metales pesados como el plomo. En casos desesperados se puede probar; algunas veces han tenido cierto

resultado, pero eran casualidades, mientras que los fracasos eran habituales. Hay que inyectarlos intravenosamente, lo que es poco cómodo y aun peligroso. En mi opinión, el mejor de los metales en la terapéutica del cáncer es la plata, de la que se ha hecho uso en los últimos años en las ratas cancerosas, en Copenhague. Con dosis homeopáticas de cloruro de plata, los tumores desaparecieron. Yo mismo he hecho la aplicación de la plata en muy pequeñas cantidades, como por ejemplo bajo la forma del *Kammillargen* oralmente en los cánceres de estómago.

Quiero acabar de hablar de estas investigaciones sin pretender que haya resuelto la cuestión. El espacio falta para hablar de la vacunación por el extracto de los tumores del enfermo aun contra las recidivas (autovacunación) y otras cosas. Durante los últimos años se ha suscitado varias veces la cuestión de que la protección contra el cáncer era posible. En los desolladores, los que manipulan alquitrán y los tejedores de punto, los parafinadores, los tejedores de algodón, los refinadores de petróleo, los tintoreros de anilina se pueden impedir los irritantes crónicos y en Alemania, en Inglaterra y en los Estados Unidos de América y en otras partes, se hace mucho para proteger a los trabajadores, lo que es un deber. Pero no estoy seguro de que si protegemos a estos hombres contra los cánceres profesionales, los protejamos también contra todos los cánceres.

Pero como los cánceres profesionales no desempeñan un gran papel en la totalidad de los cánceres, la lucha contra ellos hará disminuir poco su número.

Durante estos últimos tiempos se han hecho muchas experiencias para demostrar la acción opuesta de los bacilos al tumor. DAELS ha sido el primero que

ha demostrado que el spiroqueta tenía una acción contraria al tumor. M. HALBERSTÄDTER y yo hemos hecho muchas investigaciones inyectando a los animales injertados con spiroqueta que August von WASSERMANN nos ha dado en cultivo. Cuando hemos practicado inyecciones intratumorales, éstas eran seguidas de un gran efecto. El tumor ha desaparecido completamente. Infectando los tumores de los animales con el spiroqueta bucalis, los resultados no eran tan evidentes. Y cuando hemos querido probar este tratamiento por el spiroqueta bucalis en el hombre, el resultado ha sido negativo. He probado también el veneno de cobra, ya antes que CALMETTE. Pero no he visto nada ni en el hombre canceroso ni en animales injertados. El clínico Robert SCHMIDT ha hecho ver el primero que los enfermos que tienen una enfermedad infecciosa como la escarlatina, la viruela o el tifus abdominal no ha sufrido más que raramente el cáncer. En general la anamnesis de los cancerosos no presenta muchas enfermedades; sobre todo está exenta de enfermedades que presentan exantemas en la piel. En los últimos tiempos JACOBSEN ha publicado un trabajo interesante que hace ver que irritantes de la piel neutralizan el cáncer de la rata y aun lo curan.

En mi Instituto de Berlín, un médico ha hecho fricciones en la piel de los brazos de los cancerosos mediante alquitrán. Ha provocado vastos eczemas, extendiéndose sobre una gran parte del brazo y ha buscado influenciar los tumores de la mama frotando la piel del brazo. Me ha mostrado algunos enfermos que estaban bien influenciados, pero los enfermos han abandonado el tratamiento, no pudiendo soportar los inconvenientes del eczema.

No hablaré de la radioterapia ni de la operación. Nadie puede refutar los grandes progresos que estos métodos han llevado a la curación de los cancerosos. La cirugía haciendo uso de la electro-coagulación combinada con el tratamiento de radium, y la radioterapia usando pinchazos hechos en el tumor. Todo médico, que como yo, ha visto tratar tantos enfermos mediante estos métodos, debe protestar contra la tesis de que la radioterapia de los cánceres, ya por los rayos X, ya por la curieterapia, ha fracasado. Yo mismo he visto centenares de enfermos que no eran operables y que no solamente han sido aliviados por la radioterapia, sino curados, al menos por unos cuantos años y aun para toda la vida. Naturalmente, el número de casos en que nuestra terapia debe ser desesperada es aún muy grande y hay que probar de hacer nuevos progresos. Parece que se puede llegar a ella mediante combinaciones quimioterápicas o de organoterapia del cáncer, así como de I. B. 5 con radioterapia. Ya he hablado de ello, pero los radiólogos no han de cometer la misma falta que los cirujanos, es decir, no deben oponerse demasiado tiempo a un tratamiento combinado, como muchos cirujanos han hecho, rechazando la combinación de la operación con la radioterapia. Si una gran parte de los hombres y también de médicos observan que hemos hecho grandes progresos en la terapéutica del cáncer diciendo que el número de curados no ha aumentado en la estadística, hay que responder que hoy día en los países en que se hacen estadísticas exactas, el número de cánceres ha empezado ya a disminuir en las listas de los muertos. En los últimos días el famoso estadístico de Berlín, WOLFF ha publicado un trabajo donde muestra un fuerte descenso en la

mortalidad del cáncer en Berlín. Y llega a la conclusión de que es el éxito de la terapéutica.

Existe ya un gran número de hombres que han tenido un cáncer, pero que no mueren de él. Este hecho es muy importante, pues nos da la base para nuestros esfuerzos de instruir al pueblo en la lucha contra el cáncer. En esta lucha es necesario que seamos optimistas. Pedimos que en la educación del pueblo se insista en que el enfermo debe consultar al médico tan pronto como le sea posible. No viene si le decimos que su enfermedad es incurable; se desespera de nuestro arte. Podemos decirle con razón que el cáncer es curable cuando el enfermo llama al

médico, tan pronto como le es posible, y cuando éste está en estado de aplicar todos los métodos que la ciencia le ha dado. Para esto hay que introducir estos métodos en todos los países, de manera que estén al alcance de cada enfermo. Si la lucha contra el cáncer ha de llegar a su fin, es necesario que el enfermo sea cuidado de la mejor manera que sea posible y a tiempo.

Pero si llegamos un día, como lo esperamos, a curar el cáncer, veremos que la edad media de los hombres subirá aún y que el hecho de que la humanidad envejezca aún más, provocará un nuevo problema social.