

El dilema de la terapia del cáncer y la relación oncólogo-paciente

En un artículo muy reciente, dos oncólogos de renombre¹ insisten en que "la guerra contra el cáncer" -iniciada en 1971 con el *National Cancer Act* firmado por Nixon- no ha terminado: aseguran que el efecto de los nuevos tratamientos es desalentador y que no se consigue afectar las tasas de mortalidad; en consecuencia, invocan más énfasis en la prevención del cáncer en reemplazo de "falsas esperanzas en una curación universal".

Cabe preguntarse si los modelos experimentales en el ratón nos han dado respuestas más claras; después de 40 años de experimentación en oncoinmunología -recientemente resumidos en dos Simposios Internacionales^{2,3}- vale la pena reflexionar y tratar de sacar conclusiones a ese respecto.

La vigilancia inmunológica

A lo largo de esos años se ha pasado por varios episodios de grandes esperanzas y de grandes decepciones en cuanto al rechazo tumoral, siempre con el afán de encontrar "la bala mágica" de la cual hablaba Paul Ehrlich a principio de siglo. Se consideraba al cáncer como "contrario a la Naturaleza" y como tal había que combatirlo, y se proponía hacerlo casi en términos militares. La teoría de la "surveillance inmunológica" implicaba un "ataque" de los linfocitos considerados como *killer cells* ayudados por las células NK (*natural killer cells*) entre otras. Esta teoría se convirtió pronto en dogma, principalmente por un fenómeno de *wishful thinking*: se quería fervorosamente que fuera así. Sin embargo, a pesar de todos los protocolos de inmunoterapia basados en aumentar el potencial destructor de dichas células, los tumores seguían proliferando. Cuando apareció el ratón *nude*, atímico, es decir sin linfocitos T, que si bien no rechazaba los trasplantes tumorales, no desarrollaba tumores espontáneos, la teoría de la vigilancia inmunológica tambaleó.

La homeostasis inmunológica

Surgió entonces un nuevo paradigma: la "teoría de la red", y el tumor dejó de ser considerado "contrario a la Naturaleza". Este nuevo concepto proponía una "homeostasis inmunológica" similar a la que rige los sistemas endocrino, nervioso central y aun genético. Es decir que todo antígeno formaba un anticuerpo el cual a su vez era balanceado por un anti-anticuerpo etc., hasta que el sistema retornaba al equilibrio. En cuanto a los linfocitos T se los dividió en dos poblaciones, las que a nivel funcional conforman los TH1 (*T helper 1*) que favorecen la inmunidad celular y el rechazo tumoral, y los TH2 que favorecen la inmunidad humoral y llevan a la tolerancia y al crecimiento tumoral. Además, se empezó a reconocer que no puede haber crecimiento tumoral sin "activa ayuda" del sistema inmunológico, y por ende, que existe la posibilidad de "exacerbación tumoral" como resultado de la quimio-inmunoterapia.

¿Por qué crece un tumor?

En nuestro laboratorio el principal afán ha sido investigar por qué crece un tumor. Obtuvimos resultados que dan que pensar. Diseñamos un modelo para exacerbación tumoral que consistió en introducir subcutáneamente un cilindro de vidrio en el flanco del ratón en el cual se inoculaban células tumorales; este cuerpo extraño permitió el crecimiento de un tumor histoincompatible, que no crecía en los ratones controles (sin cilindro). Por un estudio histológico minucioso, se pudo demostrar que todos los implantes tumorales crecían hasta un día determinado (día 14) cuando la población se dividía en aquellos en que el tumor crecía en forma exacerbada y los que rechazaban el implante⁴. Lo llamativo fue que a lo

largo de muchísimos experimentos el modelo siempre arrojó un promedio de 50% de tomas y 50% de rechazos. Esto obviamente permitió un sin número de experimentos para aumentar las tomas al 100% por un lado, y conseguir un total rechazo con 0 de tomas, por el otro lado⁵. Hoy nos preguntamos ¿por qué, en este modelo, se lograba un 50% de respuesta si se trataba de ratones BALB/c tan endocriados que genéticamente uno era igual al otro? Fue también llamativo el hecho que en los ratones portadores del cilindro de vidrio que habían rechazado el tumor y sobrevivido, de nuevo el 50% desarrollaron un fibrosarcoma (tumor a cuerpo extraño)⁶.

Estos resultados no se prestan fácilmente a explicaciones tal como estamos acostumbrados como biólogos, es decir, las que siguiendo las leyes de Aristóteles de argumento lógico, se basan en respuestas tipo "causa-efecto". Hablan mucho más de un fenómeno al azar, de una "inestabilidad dinámica" como proponen algunos matemáticos⁷.

Transformación neoplásica

En base a estas reflexiones, ¿cuál sería la postulación actual en cuanto a etiología del cáncer?. Según Vogelstein⁸, la transformación neoplásica sería la consecuencia de varios eventos génicos que comprenden tanto la activación de oncogenes y la delección de anti-oncogenes, como el bloqueo de apoptosis, etc. a lo largo de "mucho" tiempo; de nuevo, más que una base "causa-efecto", esto sugiere una cascada de eventos totalmente al azar. Una vez transformada, una célula debe multiplicarse para formar un clon, resultado también aleatorio dadas las altas probabilidades de eliminación de células alteradas. De todas maneras, un clon de células transformadas no llega necesariamente a conformar un tumor en desarrollo; tanto es así que se habla de la existencia de tumores "dormidos", de cánceres *in situ* que no llegarían a progresar; de hecho, se los encuentra frecuentemente en autopsias. Este concepto ha dado lugar a una serie de artículos con el lema *Rethinking cancer*⁹ que proponen que en lugar de afanarse por destruir las células tumorales se intente "domarlas" para una adecuada convivencia con las células normales. Según la "teoría de inmuoestimulación" propuesta por Prehn¹⁰ se necesitaría una estimulación inmunológica para "despertar" estos clones dormidos, . Una evidencia clínica que apoya este concepto, la aportó Stewart¹¹ al comprobar que en 2000 mujeres portadores de un trasplante renal, la incidencia de cáncer de mama fue significativamente menor que en la población control (conrariamente a lo esperado) argumentando que había faltado la inmuoestimulación adecuada.

La relación tumor-huésped

¿Y qué podemos decir de la respuesta del sistema inmunológico frente al tumor?. Con el esquema de linfocitos TH1 vs TH2, el investigador tiende de nuevo a elegir una función o la otra, en base al sistema causa-efecto. Frente a tal simplificación se argumenta cada vez más que la cosa no es tan así, que la situación no suele ser "blanca o negra" sino que tiende a abarcar todas las gamas de grises. Las interrelaciones entre los efectos y contra-efectos de células y citoquinas que mantienen el equilibrio TH1 vs TH2 -la homeostasis inmunológica- son de una gran complejidad. Esto ha dado origen a modelos matemáticos que reemplazan la lógica aristotélica por una llamada "lógica borrosa" (*fuzzy logic*) según la cual una célula T puede ser poco activada, moderadamente activada o plenamente activada, dando como resultado todas las gamas de grises (Fig. 1)⁷.

Hay situaciones que necesariamente deben depender de una tolerancia inmunológica, es decir, donde debe predominar la función TH2: tal es el caso del embarazo, a su vez indispensable para la preservación de la especie. Por ende, el desarrollo de un feto semi-alogeneico debe ser asegurado. Hemos demostrado en el ratón que tanto el implante fetal como el tumoral dependen inicialmente de una estimulación linfocitaria TH1 y se postula que luego se instala una función TH2 adecuada para la tolerancia y el crecimiento fetal². Comparativamente, se puede postular que el despertar de un "tumor

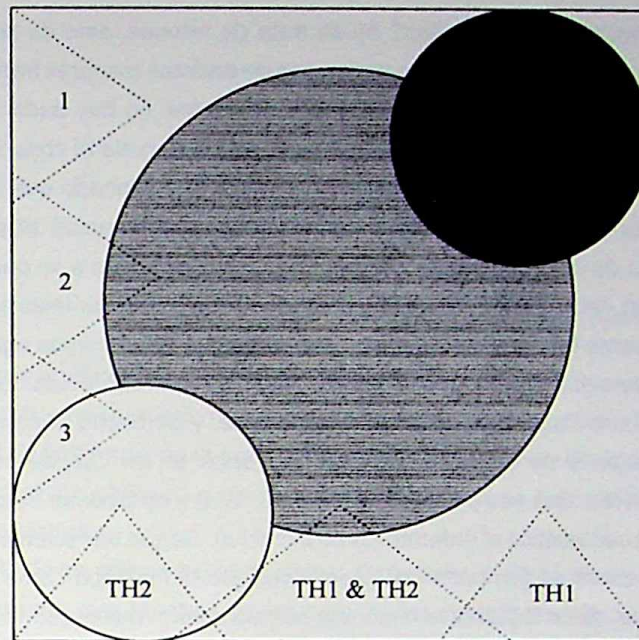


Fig. 1.- "Modelo Borroso" (*Fuzzy Model*) para la función TH1 (IL-2, IFN, TNF) y TH2 (IL-4, IL-5, IL-10). 1, 2 y 3: representan distintas preparaciones de IFN- γ ; adaptado de Curti y Longo⁷.

dormido" llevaría a la eventual instalación de una función TH2 capaz de asegurar su proliferación. Esto significaría que el efecto de una citoquina como IL-2, cuyo principal efecto *in vitro* es el de destruir las células tumorales, estaría bloqueado: de hecho, esto explicaría la presencia de numerosos linfocitos T dentro de tumores en activo desarrollo, donde parecen "proteger" más bien que entorpecer la proliferación tumoral. En efecto, sólo cuando estos linfocitos TIL (*tumor-infiltrating lymphocytes*) se cultivan *in vitro*, adquieren "de novo" su efecto "destructor". De ser así, es lógico pensar que por más que se insista en una inmunoterapia con IL-2 como la que proponen Rosenfeld et al¹², sólo se conseguirá más bloqueo, por un "fenómeno de bola de nieve". Tampoco aquí los resultados serían "blanco o negro" sino que corresponderían a todas las gamas de grises; esto explica que los beneficiados sean unos pocos enfermos con pocas y determinadas patologías neoplásicas. Protocolos históricos como las toxinas de Coley, las escarificaciones con BCG de Mathé en niños leucémicos, el levamisol, etc, también dieron algunos pocos resultados positivos pero no lo fueron suficiente como para persistir en el tiempo.

La relación oncólogo-paciente

Frente a un panorama tan desalentador ¿cómo proyectar estas reflexiones al tratamiento de pacientes con cáncer? En mi opinión, el oncólogo sufre una deformación profesional que lo asemeja al investigador: quiere saber qué ocurrirá con la "nueva" droga que añade a su "cocktail" de drogas, y además necesita 100 enfermos para completar su nuevo protocolo -sin hablar del problema económico. Tanto el oncólogo como el investigador en cáncer sufren de *wishful thinking*, quieren que el resultado sea positivo y sin embargo, por todo lo anteriormente dicho, es poco probable que así lo sea. Inconscientemente se descarta un efecto iatrogénico, es decir una "exacerbación tumoral", que a menudo existe y se atribuye equivocadamente a una "resistencia" del cáncer al tratamiento. Cabe imaginarse una "curva de Gauss" con hasta 15% de respuestas positivas, por un lado, y 15% de resultados negativos (iatrogénicos), por el otro lado, y una amplia campana intermedia de resultados "nulos" (las gamas de grises).

Y entonces, ¿qué pasa con los pacientes? no se trata de ratones, sino de seres humanos sumamente heterogéneos. Si ratones singeneicos se comportan de distintas maneras frente a la inmunoterapia, cuanto más lo harán seres tan distintos como lo son los pacientes: no hay duda que cada enfermo es un caso especial. Frente a estas deducciones ¿Qué valor puede dársele al consentimiento informado? ¿Qué "imparcialidad" puede atribuírsele al oncólogo por mejor intencionado que sea?

Tales reflexiones merecen una proyección constructiva, una solución al problema planteado. Utópicamente, un médico de cabecera quien por definición conocería bien a su paciente podría agregar una nota de imparcialidad -tal vez sólo de sentido común- en esa particular relación oncólogo-paciente; ello permitiría que el paciente balanceara los pros y los contras de tratamientos agresivos con la correspondiente mala calidad de vida frente a "pocas" posibilidades de más sobrevida. Es cierto que introducir un intermediario entre el oncólogo y su paciente es discutible, y de hecho el médico de cabecera "no está". Me pregunto, -después de colaborar durante tres años en un Comité de Etica en un centro oncológico- si estos Comités, una vez perfeccionados para tal fin, no podrían llegar a ser tan efectivos como para proteger adecuadamente al enfermo como individuo. Según un reciente Editorial del *Lancet*¹³ "el debate de enfoques éticos es tan parte del hacer cotidiano del médico como elegir el mejor tratamiento para sus pacientes". Este Editorial levantó una nutrida controversia -que vale la pena leer- en un número subsiguiente del *Lancet*¹⁴. Si controversias de ese tipo -a las cuales el lector está invitado a sumarse- posibilitaran un mejor abordaje del problema, bienvenidas sean.

Christiane Dosne Pasqualini

Instituto de Investigaciones Hematológicas,
Academia Nacional de Medicina, Las Heras 3092, 1425 Buenos Aires

1. Bailar III JC, Gornick HL. Cancer undefeated. *N Engl J Med* 1997; 336: 1569-74.
2. Pasqualini CD. Visión retrospectiva de la inmunidad tumoral. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56 (Supl I): 3-12.
3. Pasqualini CD. Visión retrospectiva de la relación entre los retrovirus y el cáncer. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57 (Supl II): 3-18.
4. Filippa DA, Pasqualini CD. Morphological study of allogeneic tumor growth in mice bearing a glass cylinder. *Medicina (Buenos Aires)* 1975; 35: 29-36.
5. Pasqualini CD. Why does a tumor grow? *Allergol Immunopathol* 1976; 4: 449-60.
6. Pasqualini CD, Sen L, Saal F, Schwartz L, Tkaczewski LZ. Tumor development in mice bearing a plastic cylinder and inoculated with human neoplastic cells. *JNCI* 1973; 51: 283-6.
7. Curti BD, Longo DL. A brief history of immunologic thinking: Is it time for Yin and Yang? *In: A survey of models for tumor-immune system dynamics*. JA Adam, N Bellomo (eds). Boston: Birkhauser, 1997; 1-13.
8. Vogelstein B, Kinzler KW. The multistep nature of cancer. *Trends Genet* 1993; 9: 138-41.
9. Astrow AB. Rethinking cancer. *Lancet* 1994; 343: 494-5.
10. Prehn RT, Prehn LM. Immunostimulation of cancer versus immunosurveillance. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56 (Supl I): 65-73.
11. Stewart THM. Evidence for immunofacilitation of breast cancer growth and for the immune promotion of oncogenesis in breast cancer. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56 (Supl I): 13-24.
12. Rosenberg SA, Spiess P, Lafranieri R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986; 223: 1218-21.
13. Editorial: The ethics industry. *Lancet* 1997; 350: 897.
14. Correspondence: The Ethics industry. *Lancet* 1997; 350: 1546-9.