

CIUDAD SANITARIA DE LA SEGURIDAD SOCIAL 1.º DE OCTUBRE. MADRID

SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA

Jefe : Dr. MUNUERA MARTÍNEZ

Aspectos inmunobiológicos del sarcoma osteogénico

A. LÓPEZ ALONSO *

RESUMEN

Se hace una revisión de las principales líneas de investigación llevadas a cabo en el campo de la inmunología tumoral. Ulteriormente se revisa el mismo aspecto en el caso concreto del sarcoma osteogénico.

SUMMARY

Review on the main trends in tumoral immunology research is made. The author studies the same subject, specifically referred to osteogenic sarcoma.

Investigación experimental sobre inmunología tumoral

- a) Tumores provocados por agentes oncógenos químicos.
- b) Tumores provocados por agentes oncógenos víricos (virus DNA).
- c) Tumores provocados por agentes oncógenos víricos (virus RNA).

Tumores provocados por agentes oncógenos químicos

FOLEY (1953), (7), PREHN y MAIN (1957), (17), demostraron antígenos específicos de tumor en sarcomas de ratón provocados con metilcolantreno.

Sus trabajos se facilitaron al obtener cepas endogámicas de roedores de laboratorio que gracias a varios años de endoga-

mia, habían alcanzado la homogeneidad genética de los gemelos monocigóticos. En estos animales, los injertos de tejidos normales se aceptaban permanentemente cuando se trasplantaban entre miembros de la misma cepa endogámica. La búsqueda de una inmunidad específica de tumor podía intentarse ahora en un medio libre de histocompatibilidad por diferencias genéticas entre los animales utilizados en los estudios de trasplantes tumorales.

OLD y cols., constataron las investigaciones de FOLEY, PREHN y MAIN, quienes en 1962, demostraron una antigenicidad específica mantenida a través de una serie de pases cruzados, en seis distintos tumores químicamente inducidos, mediante la aplicación de metilcolantreno y dibenzantraceno en ratones BALB/c.

KLEIN y cols., han demostrado que semejante antigenicidad sólo se mantiene si

* Médico adjunto del Servicio de Traumatología.

el tumor primariamente provocado en un animal receptor se extirpa, y que el animal sólo es resistente frente a un tumor del mismo tipo, mostrándose, en cambio, una progresiva pérdida de la antigenicidad tumoral específica mediante pases continuados.

JANES, HIGGINS y HERRICK (1956) (22), demostraron que la inyección de berilio en ratas producía osteosarcomas en el 50 por 100 de los animales, pero si la esplenectomía precedía a la inyección este tumor se desarrollaba en todos los animales, hecho que se quiso relacionar por los citados autores con la existencia de una hormona antineoplásica producida por el bazo, pero que parece que tiende a relacionarse con un esfuerzo de la respuesta inmunológica humoral tanto primaria como secundaria WILCOX (22), LÓPEZ ALONSO (13).

TURK (1972), pudo comprobar que en los tumores inducidos por agentes químicos en el animal de experimentación no existe relación alguna entre el agente cancerígeno y los antígenos tumorales, incluso, si con el mismo agente químico cancerígeno se tratan, por ejemplo, 20 áreas cutáneas en un mismo animal y se desarrollan 20 tumores, cada uno de ellos tiene una antigenicidad distinta, ya que siendo estos tumores secuentes a una mutación, es harto improbable que tal mutación recaiga en el mismo punto de la molécula de DNA de dos células.

Ya veremos más adelante, cómo esta observación de TURK no se confirma en los tumores inducidos por virus.

Tumores provocados por agentes oncógenos virales. (Virus DNA)

ELLERMANN y BANG (1908), pudieron transmitir la forma eritromieloblástica de la leucemia del pollo empleando filtrados.

ROUX (1911), logró transmitir un sar-

coma sólido del pollo con filtrados acelulares.

BOYSE, GALMEIR, OLD, SOUTHMANN, WOOLROOF y TRENTIN, en diversos trabajos experimentales llevados a cabo en ratones, pollos, ranas, perros, gatos y conejos, han puesto de manifiesto la existencia de virus oncógeno DNA.

HABEL (1965), y otros autores, han comprobado que todos los huéspedes animales de experimentación, deben inyectarse en etapa temprana de la vida con la mayor parte de virus oncógenos si se desea lograr un tumor en vida del animal. Durante este tiempo hay una inmadurez inmunológica del huésped que permite que se produzca la transformación viral y la inducción tumoral sin inhibición por la respuesta inmune del huésped. Los animales adultos inyectados con virus oncógenos casi siempre son resistentes, a menos que hayan sufrido inmunosupresión.

TRENTIN (1962) (20), pudo demostrar que diversos adenovirus humanos eran oncógenos en los roedores.

SJOGREN (1961), puso de relieve que los antígenos que aparecen en tumores inducidos por virus DNA siempre son los mismos para cada virus, incluso en animales de distinta especie, siendo interesante que estos antígenos siguen siendo comprobables aunque el virus portador del tumor no sea ya detectable en las células tumorales.

Esta reacción inmunológica cruzada no se produce en los animales con tumores inducidos por agentes oncógenos químicos, aunque en ambas circunstancias exista una antigenicidad específica del tumor.

MITCHISON (1973), señalaba que las células de los tumores inducidos por un virus DNA, poseen antígenos de superficie distintos a los antígenos del propio virus y los que sin duda son codificados por el DNA vírico, hallándose estos antígenos en las células de todos los tumores inducidos

por tal virus en cualquier especie animal.

POPOE, RAPP (1964) y BERMANN (1965), mediante técnicas de fluorescencia microscópica, así como mediante inmunoprecipitación demuestran la aparición de nuevos antígenos en las células transformadas por virus DNA, que persisten en la célula maligna transformada. Se describen dos clases de antígenos en las células transformadas: 1. Los llamados antígenos T, neoantígenos, antígenos CF (*complement-fixing*), o antígenos ICFA (*Induced complement-fixing*). Estos neoantígenos se han podido demostrar en las células de tumores inducidos por virus; son solubles y son activados a 5°; y 2, los llamados antígenos de trasplante, comprobables por el desarrollo de resistencia al trasplante después de infección previa con el virus homólogo o con células tumorales provocadas por este virus. Estos antígenos de trasplante se consideran diferentes de los antígenos T y de los antígenos virales, ya que algunos tumores polioma, sin virus infeccioso, todavía desencadenan una resistencia al trasplante del tumor específico sin producción de anticuerpos virales demostrables.

Tumores provocados por agentes oncógenos virales (Virus ARN)

ROUX, a principios de siglo, pudo demostrar virus en tumores espontáneos de gallina, y con los correspondientes filtrados víricos llevó a cabo investigaciones fundamentales prolongadas hasta años recientes.

SJOGREN (1961) (19), demostró que la inmunización con tumores histocompatibles inducidos por RSV (virus del sarcoma de Roux), da lugar a resistencia frente a filtrados celulares de tumores homólogos inducidos por RSV.

HUEBNER, ROWE, TURNER, LANE y ARMSTRONG, han puesto de manifiesto la existencia de anticuerpos desviadores de complemento en el suero de hamster con tumo-

res primarios o trasplantes inducidos con el virus del sarcoma de Roux, reaccionando los citados anticuerpos con un antígeno de las células transformadas por el RSV, poniendo de manifiesto una similitud con los tumores originados por virus DNA (no se encuentran ni virus, ni anticuerpos neutralizantes del virus en los animales portadores de tumores inducidos por virus RNA), pero presentando una nueva particularidad que consiste en que células de tales tumores pierden la facultad de sintetizar virus.

SLETTEMMANRK (1962), OLD (1963) (16, 1) y DUPLEN y LATARJET (1), pudieron demostrar que en las células leucémicas de la leucemia espontánea del ratón, así como en las células leucémicas inducidas por el virus de Gross, se presenta el mismo antígeno, el antígeno G (*virus de la leucemia del ratón*).

FINK (1963), KLEIN (1964), OLD (1965) y WAHREN (1963), han puesto de relieve que el virus RNA de Friend, de Moloney y de Ranscher, provocan el mismo tipo de antígeno específico de tumor en los animales de experimentación, mediante técnicas serológicas diversas. Los antígenos inducidos por el grupo citado (FMR), todavía no han podido demostrarse en una leucemia espontánea. Por el contrario, el antígeno G, se presenta con mucha frecuencia. De lo expuesto se deduce que sólo el virus de Gross da lugar a leucemias en condiciones normales (*Virus de Friend-Moloney-Rascher*).

STUCK (1963), en una raza de ratones DBA/2 con leucemias espontáneas y provocadas químicamente, pudieron demostrar un antígeno, el antígeno ML, que reacciona con anticuerpos procedentes de inmunosueros monoespecíficos de ratones infectados con MTV. El citado antígeno, sólo se ha podido demostrar en la raza citada por lo que es de presumir se trate del huésped natural de una variedad de

virus leucógeno que se presenta asociado al virus del tumor de mama (*Virus mama-leucemia*).

BOYSE (1965), ha puesto de relieve la existencia de un antígeno, fijado en la membrana de las células leucémicas de ratones y que aparece también en la membrana celular de las células tímicas normales de algunas razas de ratones. Este antígeno timo-leucemia (TL) no aparece en las células tímicas de ratones portadores de leucemia. Esto parece querer indicar que el mismo antígeno que, para algunas razas de ratones, es estrictamente específico de leucemia, para otras razas de ratones representa un componente normal de las células del timo (*Virus timo-leucemia*).

Una vez expuestas las principales líneas de investigación sobre inmunología tumoral, se pueden aceptar las siguientes circunstancias:

1. Los tumores son inmunógenos, es decir, despiertan en el huésped una reacción inmunitaria específica.

2. La problemática de la inmunología tumoral es idéntica a la de la inmunología de los trasplantes. Sin embargo, en relación con la patología humana, las circunstancias imperantes son exactamente las contrarias, ya que en la inmunología de los tumores se presta atención a la eliminación de lo «trasplantado» (tumor).

3. La reacción inmunitaria que se promueve en las neoplasias es consecuencia de que las células tumorales, difieren bioquímicamente de las del tejido de donde procede el tumor, no sólo porque pierden sus enzimas específicos normales, sino porque cambian sus antígenos, porque pierden parte de los normales y por la aparición de otros nuevos según se ha reseñado.

4. Como agentes oncógenos se citan físicos, químicos y virales (ADN, RNA), existiendo diferencias de estirpe inmunológica notables entre ellos no sólo en

cuanto a relación entre agente cancerígeno y antígeno específico de tumor —que para el caso de los tumores inducidos por virus, los antígenos que aparecen en los tumores siempre son los mismos para cada virus y siempre diferentes en los inducidos por agentes químicos oncógenos—, sino también en cuanto al mecanismo de inducción de los tumores. Dejando a un lado las diferencias estructurales entre virus ADN y RNA, también difieren considerablemente en cuanto a forma de duplicación. La mayor parte de virus RNA presentan réplica después de transformar una célula, y hay una liberación continua de partículas virales desde la superficie de la célula tumoral y por este motivo, no resulta fácil distinguir los antígenos específicos del tumor de los antígenos virales de los virus tumorales RNA. Sin embargo, algunos virus RNA presentan una relación compleja con la célula, por virtud de la cual provocan su transformación, pero ellos mismos no pueden duplicarse.

5. Se han demostrado antígenos específicos de tumor en casi todas las neoplasias estudiadas de origen viral o químico, así como en algunos tumores espontáneos de roedores de laboratorio.

6. Estos antígenos específicos de tumor, comprobados por experiencias de trasplante tumoral, ahora se han demostrado mediante diversas técnicas clásicas de inmunología, incluyendo fijación de complemento, difusión de gel, citotoxicidad inmune y reacciones de inmunofluorescencia.

Perspectivas inmunobiológicas del osteosarcoma

FINKEL (1966) (3, 4), inyectó extractos acelulares de tumores óseos espontáneos de roedores a ratones de la misma raza, provocando la aparición de los mismos.

En 1968, el propio FINKEL (5), obtuvo extractos activos a partir de un osteosarcoma vertebral espontáneo de una raza de ratón CF, que inoculados a otro de la misma cepa, originó un osteosarcoma vertebral a los 280 días.

Por centrifugación fraccionada y examen al M/E, se ha podido objetivar que se trata de un virus RNA, semejante a los virus que producen leucemias y sarcomas en el ratón.

FUJINAGA, POEL y DHOCHOWSKY (1970) (8), con el virus FBJ, indujeron tumores óseos en ratas. La misma línea de investigación fue sostenida por KELLOF y colaboradores (1969) (11).

FINKEL y BISKIS (1969) (6), indujeron osteosarcomas en ratones con virus FBJ asociado a 90Sr.

REILLY y FINKEL (1971) (10, 12), han presentado trabajos interesantes en roedores, en los que han provocado osteosarcomas. En estos trabajos obtuvieron las siguientes conclusiones:

1. El virus FBJ administrado a ratones solo, provocó la aparición de sarcomas osteogénicos entre los 50 y 110 días.

2. El 90Sr. solo, provocó los primeros tumores óseos a los 180 días (ciertos tumores provocados por 90Sr contenían el virus FBJ).

3. La asociación de virus FBJ y 90Sr, desarrollaba el tumor más precozmente.

FINKEL, BISKIS y FARREL (1968) (5, 10 y 12), han presentado una serie de trabajos —que continúan en la actualidad y que son altamente sugestivos—, administrando a un total de 48 roedores y 591 hamster, extractos acelulares procedentes de ocho osteosarcomas (seis amputaciones y dos autopsias) humanos. Una fracción de la cantidad extraída fue centrifugada a gran velocidad y preparada convenientemente para su estudio al M/E. Otra fracción fue inyectada a la serie de animales anteriormente apuntada.

Los resultados de este estudio fueron los siguientes:

1. Los estudios al M/E son poco convincentes. Es cierto que los autores demuestran la presencia de particulares virus virales, pero ello no afirma la génesis del tumor considerado (10, 12).

2. Si bien es cierto que en el sitio de la inyección aparecían lesiones inflamatorias, con depósito de «calcio intercelular», no existió evidencia alguna de tumor, aunque hacia las dos semanas se produjeron fracturas espontáneas en numerosos animales.

En un trabajo ulterior, los mismos autores (6), tomando extractos acelulares de algunos de los roedores de la serie utilizada en el trabajo previo, los inyectaron a 461 hamster, provocando lesiones tumorales no óseas en 7 casos (tres linfosarcomas, un adenosarcoma suprarrenal y dos fibrosarcomas) y seis sarcomas osteogénicos.

MORTON, MALGREN y HALL (1969) (15), en estudios de inmunofluorescencia en osteosarcomas humanos, demostraron la presencia de anticuerpo específico en los sueros de estos pacientes, que reaccionaban, no sólo con el propio osteosarcoma de cada paciente, sino también con osteosarcomas de otros enfermos.

Los citados autores, con técnicas de fijación de complemento, intentaron determinar si había alguna relación entre el título de anticuerpo antisarcoma y el estado clínico de la enfermedad maligna. Se obtuvieron muestras seriadas de sueros de pacientes sarcomatosos y se valoraron los anticuerpo antisarcoma. El análisis de los sueros de pacientes que sobrevivieron largo tiempo después de un tratamiento por sarcoma mostraron un título de anticuerpo antisarcoma persistentemente alto.

El análisis de sueros obtenidos de pacientes, antes de la operación y después de la misma, demostraron que en los que

quedaron libres de recidiva los títulos de anticuerpo antisarcoma aumentaron después de la cirugía y se conservaron elevados. En contraste, estudios de un grupo de pacientes tratados, en quienes se desarrolló luego enfermedad metastática, demostraron que si bien en algunos casos los títulos aumentaron después de la operación, disminuyeron en todos los casos cuando la enfermedad se difundió.

Se observó que los títulos de anticuerpos antisarcoma aumentaron y siguieron elevados en pacientes que sufrieron resección de pulmón por sarcomas metastáticos y más tarde quedaron libres de enfermedad. Sin embargo, en los pacientes en quienes se efectuaron las resecciones y más tarde desarrollaron metástasis pulmonares adicionales, los títulos disminuyeron hasta valores imposibles de determinar. Todo lo expuesto hace presumir una notable relación entre el título de anticuerpo y la evolución clínica de pacientes con sarcoma de esqueleto y tejidos blandos.

EILBER y MORTON (1970) (2) y HELLS-TROM, SJOGREN y WARNER (1971) (9), en estudios mediante fijación de complemento e inmunofluorescencia, confirmaron la presencia de un antígeno común a todos los osteosarcomas humanos y que aproximadamente detectaban títulos de anticuerpo antisarcoma significativamente altos en el 80 por 100 de los enfermos sarcomatosos, siendo también positivo el título de anticuerpos específicos séricos aproximadamente en el 20 por 100 de los familiares próximos y amigos íntimos.

GIRALDO, BETH, HIRSHAUTH, AOKI, OLD, BOYSE y CHOPRA (1971) (12), en estudios con inmunofluorescencia en 15 cultivos de osteosarcomas humanos, demostraron la existencia de un nuevo antígeno, el antígeno S, que fue reconocido en 12 de los 15 cultivos.

Los anticuerpos contra el antígeno S fueron reconocidos en el 100 por 100 de

los enfermos sarcomatosos y en el 70 por 100 de los familiares más allegados y amigos íntimos.

Existe por lo tanto una cierta disparidad estadística entre los resultados obtenidos por ambos grupos de investigadores, pues debe presumirse que el antígeno específico de tumor detectado por el segundo grupo sea el mismo.

PRIORI, WILBUR y DHOCHOWSKI (1971) (18), dentro de la misma línea de investigación, sólo obtuvieron un 30 por 100 de sueros positivos entre los enfermos sarcomatosos y todos los sueros de sujetos normales fueron negativos, siendo el título de anticuerpo nulo.

Por último, VANKY, STJERNWARD, KLEIN y NILSONNE (1971) (21), estudian las reacciones de linfocitos de enfermos portadores de sarcomas en presencia de células tumorales, utilizando el test de transformación de linfocitos, obteniendo una estimulación específica de los linfocitos de sujetos portadores de sarcomas por las propias células tumorales, mientras que en el caso de los tumores óseos benignos no se objetivó estimulación alguna.

Una vez expuestas las principales líneas de investigación sobre inmunología y osteosarcoma se pueden aceptar las siguientes circunstancias:

1. En el campo experimental animal, el principal agente oncógeno que induce el osteosarcoma parece tratarse de un virus RNA cuyas características han sido aludidas.

2. Parece existir un antígeno común específico de tumor en sarcomas humanos en analogía con los tumores provocados por virus en animales.

3. Se han obtenido titulaciones altas de anticuerpos antisarcoma en los sueros de pacientes portadores del tumor y en personas más o menos en contacto con los enfermos.

4. No obstante, no se está en condi-

ciones de asegurar la etiología viral del sarcoma osteogénico aunque existan hechos como los apuntados que hagan presumirla.

Consideraciones terapéuticas inmunológicas

Los resultados experimentales y clínicos obtenidos en el terreno de la inmunología sirven indudablemente, en primera línea de investigación, a la inmunología básica. Sin embargo, en definitiva, su última meta es desarrollar medidas terapéuticas que sean capaces de intervenir en la competencia inmunológica entre el organismo portador del tumor y su antígeno específico, de tal forma que frene el crecimiento tumoral. Las consideraciones que siguen sobre un posible tratamiento inmunológico de los tumores en el hombre parten del hecho de que nos encontramos ante una insuficiente producción de anticuerpos o de inmunocitos o ante una cantidad desproporcionadamente pequeña de ellos en relación con la abundante oferta del antígeno, de tal forma que aparentemente el tumor resulta tolerado.

Como consecuencia de ello, una terapéutica inmunológica específicamente tumoral debe tener los siguientes objetivos:

1. Reducir al mínimo el material antigénico.
2. Conservar las células inmunológicamente activas.
3. Proteger y estimular aquellos órganos del organismo portador del tumor.
4. Utilización de medicación virustática.
5. Estimulación de las células inmunológicas.

Reducir al mínimo el material antigénico

Mediante el acto quirúrgico (resección, amputación, desarticulación, hemipelvectomía, etc., resecciones regladas o atípicas pulmonares).

Conservar las células inmunológicamente activas

Ganglios linfáticos peritumorales no invadidos, bazo, etc., valorando muy cuidadosamente la indicación de la irradiación pre y postoperatoria —no sólo local sino pulmonar— y la aplicación de citostáticos —Metotrexate, Vincristina, Adriamicina (cuya posología está perfectamente regulada en la actualidad)—, debido a sus efectos inmunodepresores.

Protección de órganos vitales

Proteger y estimular aquellos órganos del organismo portador del tumor a los que se confía la desintoxicación y la eliminación de proteínas (hígado, páncreas, riñón), objetivo que se cumple mediante la correspondiente terapéutica orgánica de protección.

Utilización de medicación virustática

En plena fase experimental.

Estimular las células inmunológicas específicas y compartimiento inmunológico inespecífico (inmunoterapia propiamente dicha)

Clásicamente suele clasificarse este método de tratamiento en:

1. Inmunoterapia activa no específica.
2. Inmunoterapia activa específica.
3. Inmunoterapia pasiva.

Inmunoterapia activa no específica

Este método de inmunoterapia se funda en la observación de que algunas sustancias, como toxinas bacterianas mezcladas y fracciones del bacilo tuberculoso, tienen la capacidad de estimular de manera inespecífica la resistencia del huesped y la

respuesta inmune a la mayor parte de agentes virales, micóticos y bacterianos.

Uno de los primeros ejemplos y más impresionantes de este tipo de terapéutica fueron los experimentos de COLEY a principios de siglo. Su interés por el posible valor de la terapéutica no específica, fue estimulado al comprobar que un sarcoma inoperable de cuello, recidivado tres veces, desapareció completamente después de dos crisis de erisipela y quedó controlado durante siete años.

Las toxinas de Coley, consistían en estreptomycinina y *Bacillus prodigiosus* vivos o muertos por el calor y mezclados en proporciones diversas. Estas toxinas se inyectaban directamente en el tumor o se daban por vía intravenosa.

Más recientemente, el bacilo tuberculoso atenuado o BCG ha demostrado ser útil en el tratamiento de pacientes con leucemia aguda, melanoma maligno y sarcoma osteogénico.

MATTE (1969), (10), ha publicado una mejoría notable en la supervivencia de pacientes con leucemia aguda tratados con vacuna BCG, después de provocarles remisiones completas mediante quimioterápicos.

MORTON (1970), (14), trató pacientes con inyección directa con BCG en nódulos metastáticos de melanoma maligno, obteniendo la regresión de nódulos sólo en pacientes inmunológicamente competentes. Tal competencia inmunocelular se manifestó por su capacidad para ser sensibilizados con DNCB.

El 90 por 100 aproximadamente de los nódulos de melanoma inyectados directamente con BCG involucionaron.

COLLINS y MAKANES (1970), sostienen que el mecanismo mediante el cual actúa el BCG, es el de activar de una forma global el sistema reticuloendotelial, activando los lisosomas y el poder bacteriolítico de los macrófagos.

KLEIN (1969), acepta que es la induc-

ción de reacciones de hipersensibilidad tardía en nódulos tumorales o en el tejido tumoral la que provoca la regresión de las neoplasias.

En el tratamiento del osteosarcoma existen varios grupos de investigadores que han venido incluyendo en su programa de actuación terapéutica el BCG a razón de veinte escarificaciones diarias de 5 centímetros de diámetro.

En la actualidad se utiliza la asociación de BCG con extractos de *Corynebacteria*, inyectados por vía intramuscular.

Inmunoterapia activa específica

Es la línea de investigación más estudiada. En este caso concreto se utilizan antígenos celulares tumorales, cuyo poder inmunógeno se potencia por diversos procedimientos:

1. Por acetilación (BEKESI) (1971).
2. Por acción enzimática mediante neuraminidasas (SIMONNS) (1971).
3. Infección de células tumorales con mixovirus (MITCHISON) (1971).
4. Tratando los antígenos tumorales con rayos X o ultravioleta.
5. Células tumorales emulsionadas en una mezcla agua-aceite.
6. Extractos de células lisadas (MARCOVE).
7. Utilización de células tumorales vivas, que una vez inyectadas, la zona de inyección es irradiada, lo que entraña una lisis celular, que libera inmediatamente los antígenos tumorales (MEYER) (1974).

Inmunoterapia pasiva

Otro camino ha sido la transferencia pasiva de anticuerpos humorales o de linfocitos específicamente sensibilizados frente a los antígenos tumorales putativos. El tratamiento con antisueros obtenidos de caballos a conejos frente a una multitud

de tumores humanos ha estado un poco en boga temporalmente y ha gozado de cierta notoriedad.

Los antisueros heterólogos son capaces de producir la enfermedad del suero y la nefritis, existiendo, teóricamente al menos, el riesgo de provocar un estímulo al crecimiento del tumor.

Los intentos realizados con antisueros presuponen que los anticuerpos humorales son importantes para destruir las células tumorales. Los resultados obtenidos en experimentos animales indican que la inmunidad ligada a las células es más importante, habiéndose realizado diversos ensayos clínicos para transferir la inmunidad mediante células por diversos caminos (administración de linfocitos procedentes de donantes inmunizados frente al tumor, etcétera).

ENNEKING y GANISVILLE (1975), han utilizado un procedimiento consistente en tomar dos fragmentos tumorales de la pieza amputada e incluirlos en la pantorrilla de receptores voluntarios. Cuando los tests traducían una reactividad específica positiva sobre los receptores, el material inmunocompetente es transfundido al enfermo y el injerto tumoral extirpado en bloque.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 DUPLEN, J. F. y LATARGET, R. (1966) : Estudios on the mechanism of radiation-induced leukemogenesis in C 57 B1 mice. *Cancer Res*, 26, 395-399.
- 2 EILBER, F. R. y MORTON, D. L. (1970) : Sarcome specífis antigéus : detection by complement fixation with serum from sarcoma patients. *J. Natl. Cancer Inst.*, 44, 651.
- 3 FINKEL, M. P., BISKIS, B. O. y JINKINS, P. B. (1966) : Virus induction of osteosarcomas in mice. *Science*, 151, 658-701.
- 4 FINKEL, M. P.; JIMKINS, P. B.; TOLLE, J., y BISKIS, B. O. (1966) : Serial radiography, of virus-induced osteosarcomas in mice. *Radiology*, 87, 333-339.
- 5 FINKEL, M. P.; BISKIS, B. O., y FARREL, C. (1968) : Osteosarcoma appearing in syrian hamster after treatment with extracts of human osteosarcomas. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 60, 1.223-1.230.
- 6 FINKEL, M. P.; BISKIS, B. O. y FARREL, C. (1969) : Non malignant and malignant changes in hamster inoculated with extracts of human osteosarcomas. *Radiology*, 92, 1.546-1.552.
- 7 FOLEY, E. J. (1953) : Antigenic properties of methylcholentrene induced tumors in mice on the strain or origin. *Cancer Res.*, 13, 835.
- 8 FUJINAGA, S.; POEL, W. E., y DMOCHOWSKY, L. (1970) : Light and electron microscope studies of osteosarcomas induced in rats and hamsters by Harvey and Moloney sarcoma viruses. *Cancer Res.*, 30, 1.698-1.708.
- 9 HELLSTROM, I.; HELLSTROM, K. E.; SJÖGREN, H. O., y WARNER, G. A. (1971) : Demonstration of cell-mediated immunity to human neoplasms of various histological types. *Int. J. Cancer*, 7, 123-145.
- 10 JASMIN, C. y MATHE, G. (1972) : Perspectives virologiques et immunologiques des osteosarcomes humans. Rapport présenté au 74 Congrès Français de Chirurgie. París, 24 au 28. Septiembre.
- 11 KELLOF, G. J.; LANE, W. T.; TURNER, M. C., y HUEBNER, R. J. (1969) : In vivo studies of the FBJ murine osteosarcoma virus. *Nature*, 223, 1.379-1.380.
- 12 LATARJET, R. (1972) : Sur l'etiologie virale de certains osteosarcomes osteogenes. Rapport présenté au 74. Congrès Français de Chirurgie. París, 25 au 28. Septiembre.
- 13 LÓPEZ ALONSO, A. (1973) : Tesis doctoral. Madrid.
- 14 MORTON, D. L.; EILBER, F. R.; MALMGREN, R. A., y WOOD, W. C. (1970) : Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma. *Surgery*, 68, 158.
- 15 MORTON, D. L.; MALMGREN, R. A.; HALL, W. T., y cols. (1969) : Immunologic and virus sutires with human sarcomas. *Surgery*, 66, 152.
- 16 OLD, L. J.; NOYSE, E. A., y STOCKERT, E. (1963) : Antigenic properties of experimental leukemias. I. Serological studies «in vitro» with spontaneous and radiation-induced leukemias. *J. Natl. Cancer Inst.*, 31, 977.
- 17 PREHN, R. T. y MAIN, J. M. (1957) : Immunity to methylcholanthrene-induced sarcomas. *J. Natl. Cancer Inst.*, 18, 769.
- 18 PRIORI, E. S.; WILBUR, J. R., y DMOCHOWSKY (1971) : Immunofluorescence test on sera of patients with osteogenic sarcoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 46, 1299

- 19 SJÖGREN, H. O.; HELLSTROM, I., y KLEIN, G. (1961): Transplantation of polyoma virus-induced tumors in mice. *Cancer Res.*, 21, 329.
- 20 TRENTIN, J. J.; YABE, Y., y TAYLOR, G. (1962): The quest for human cancer viruses. *Science*, 137, 835.
- 21 VANKY, F.; STJERNWARD, J., y NILSONE, U. (1971): Cellular immunity against human sarcoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 47, 1.145.
- 22 WILCOX, L. D. (1970): Splenln effluent manipulations. *Am. J. Surg.*, 119, 225-234.