

## CONTRIBUCION AL ESTUDIO EXPERIMENTAL DEL CANCER.

### II. Corteza Suprarrenal y Cancerización Química

OSCAR MIRÓ-QUESADA C. \*

*Departamento de Inmunología del Instituto Nacional de Higiene y  
Salud Pública*

El presente trabajo constituye la segunda comunicación sobre investigaciones iniciadas con el objeto de verificar experimentalmente la validez de una hipótesis de trabajo sobre el mecanismo etiopatogénico del Cáncer (10).

Siguiendo los lineamientos generales de dicha hipótesis experimental, atribuimos a la corteza suprarrenal un rol preponderante en el mecanismo de la cancerización animal. Consideramos que dicho mecanismo probablemente se deba a la increción, por la corteza suprarrenal, de sustancias "Endo-oncogénas" pertenecientes al grupo químico de los esteroides parcial o totalmente aromatizados, de acuerdo con los conceptos de G. DOMAGK (7), J. W. COOK y colaboradores (2), y L. F. FIESER y colaboradores (8, 19). Explicamos la probable producción de sustancias cancerígenas endógenas por la corteza suprarrenal, como el resultado de una alteración crónica del metabolismo esteroideo de dicha glándula condicionado por factores genéticos en ciertas variedades animales.

De acuerdo con los conceptos que anteceden, discutidos en forma más amplia en anterior oportunidad (10), si suponemos que la hipótesis de trabajo es correcta, se puede permitir, desde un punto de vista lógico, relacionar la susceptibilidad o predisposición cancerosa con una corteza suprarrenal caracterizada por "dis-metabolismo esteroideo", y la resistencia al cáncer, con una corteza caracterizada por "eu-metabolismo esteroideo".

---

\* Rockefeller Foundation Fellow en Bioquímica, 1943-1944, en Yale University, New Haven, Connecticut, U. S. A.

A favor de este concepto hablan los siguientes datos que registra la literatura científica moderna:

Es un hecho ya clásico en cancerología que la inducción de neoplasmas por medio de sustancias químicas (Hidrocarburos policíclicos de anillos bencenoides condensados) constituye un fenómeno biológico experimental calcado sobre el cuadro fisiopatológico de la oncogénesis espontánea.

Por otro lado, L. C. STRONG ha demostrado concluyentemente (13, 14, 15, 16), que el "Período de Latencia" en la inducción experimental de tumores malignos por medio de hidrocarburos cancerígenos, se halla controlado directamente por la constitución genética de la variedad animal investigada.

Además, de los trabajos de W. CRAMER y E. S. HORNING (3, 4, 5, 6), J. HEIMAN (9), E. M. VICARI (18), B. SOKOLOFF (12) y muchos otros investigadores, se desprende claramente una relación neta entre la constitución genética de animales con predisposición cancerosa y el funcionamiento de la corteza suprarrenal.

Es pues sugerente, el visualizar al sistema endócrino vía la corteza suprarrenal, como la expresión somática de los factores genéticos de predisposición cancerosa. En este sentido, consideramos importante el hecho demostrado recientemente por L. C. STRONG (16), que los cancerígenos químicos acortan notablemente el período de latencia de la oncogénesis espontánea en las razas de ratones con alta susceptibilidad cancerosa. Tal como sucede en la bien conocida raza de ratones cáncersensibles C<sub>3</sub>H (Strong).

En vista de estas consideraciones basadas sobre los datos experimentales que nos ofrece la cancerología contemporánea, estimamos que el mecanismo de la cancerización por medio de hidrocarburos cancerígenos (tipo 20-Metilcolantreno) no consiste tan sólo en una mera acción local (como piensan la mayoría de los autores), sino que primero dichos cancerígenos químicos ejercen una acción orgánica general, la que, al cabo de cierto tiempo (Período de Latencia de la cancerización química) acarrearía el agotamiento de la capacidad metabólica esteroidea propia de la corteza suprarrenal, pudiendo luego ejercer su acción local. En este sentido, sugerimos que la acción general de los cancerígenos químicos radica principalmente en un mecanismo de competencia de sustrato por los sistemas enzimáticos controladores del metabolismo esteroideo cortical. En esta forma es fácil explicarse el hecho observado por L. C. STRONG, que los cancerígenos químicos (hidrocarburos policíclicos aromáticos) aceleran enormemente un proceso que normalmente requiere un

tiempo biológico mucho más largo (Periodo de Latencia de la cancerización espontánea en animales con alta susceptibilidad cancerosa).

Basándonos en las consideraciones que anteceden, delineamos el presente trabajo experimental. Si la hipótesis de trabajo sugerida es correcta, que la corteza suprarrenal es responsable de la resistencia o susceptibilidad al cáncer debido a un estado de "eu- o dis-metabolismo esteroideo" condicionado por herencia. Y si los hidrocarburos cancerígenos aceleran el período de latencia en la aparición del cáncer espontáneo; mejor dicho, si los hidrocarburos cancerígenos al introducirse en el metabolismo intermediario de los esteroides corticales aceleran la aparición del estado de "dis-metabolismo esteroideo" cortical, entonces es lógico suponer, que, si eliminamos la mitad de la masa funcional de corteza suprarrenal en un animal, reduciremos a la mitad su capacidad de resistencia hacia la cancerización química. En otras palabras, un animal sometido a una suprarrenalectomía unilateral desarrollará cáncer en la mitad del tiempo requerido por un animal normal cuando inyectado con un hidrocarburo cancerígeno.

Sin embargo, desde un punto de vista experimental, debido al hecho bien conocido en el campo endocrinológico del tremendo poder de hipertrofia compensatriz característico del tejido córtico suprarrenal (17), pensamos que primero era necesario llevar a cabo un experimento de tipo "Piloto" (o experimento orientador) con el fin de orientarnos sobre el posible rol que pueda tener el grado de hipertrofia compensatriz cortical en el mecanismo de la cancerización química.

### MÉTODO

La población experimental consistió en 60 ratones de la raza C<sub>3</sub>H (Strong) de alta susceptibilidad cancerosa, seleccionados al hazar sin hacer distinción de sexos. Todos los animales tenían aproximadamente 6 semanas de edad al comienzo del experimento. Los ratones fueron mantenidos bajo condiciones standard de temperatura (22.2° C.), humedad (40-50 %) y dieta (Nurishmix y agua de caño ad libidum), durante el tiempo que duró el experimento, viviendo en cajas de madera.

Los sesenta animales fueron divididos en cuatro grupos experimentales (I, II, III, IV) de 10 ratones cada uno y un grupo control (AB) de 20 ratones.

Todos los animales, con excepción de los 20 controles, fueron suprarrenalectomizados unilateralmente (reducción a la mitad de la masa fun-

cional de corteza suprarrenal), extirpándose la suprarrenal izquierda. Anestesia por inhalación al éter fué empleada en todas las intervenciones.

Luego, los 60 ratones (experimentales y controles) fueron inyectados por vía subcutánea (en la axila derecha) con 0.5 miligramos de 20-Metilcolantreno disuelto en aceite de sésamo. Las inyecciones fueron espaciadas con diferentes intervalos de tiempo para cada grupo de animales. Este diseño experimental fué ideado con el objeto de permitir el desarrollo de distintos grados de hipertrofia compensatriz de la corteza suprarrenal en cada grupo de ratones, antes de inyectar el hidrocarburo cancerígeno. En esta forma, consideramos que sería posible observar el efecto que diferentes grados de hipertrofia compensatriz cortical pudieran tener sobre el fenómeno de la cancerización química.

Los animales fueron inyectados con el hidrocarburo cancerígeno en el siguiente orden cronológico:

Grupo I, a las 0 horas después de la suprarrenalectomía unilateral.

Grupo II, a las 48 horas después de la intervención.

Grupo III, a las 120 horas del post-operatorio.

Grupo IV, a las 240 horas después de operados.

La mitad de los controles (A) (10 ratones) fueron inyectados al mismo tiempo que el grupo I y la otra mitad (B) (10 ratones), junto con el grupo IV.

## RESULTADOS

Los resultados los presentamos en forma gráfica en las figuras 1 y 2.

La figura 1 representa el período de latencia de la cancerización química expresado en días, ploteado contra el porcentaje acumulado de la incidencia tumoral para cada grupo de animales. El porcentaje acumulado de la incidencia tumoral ha sido calculado sobre la base de la población parcial para cada grupo de animales (10 ratones en cada grupo experimental y 20 ratones en el grupo control). Los animales muertos antes de la aparición del primer neoplasma en la población general (población total) de 60 ratones, fueron eliminados de los cálculos porcentuales. Los animales que murieron sin presentar neoplasias después de la aparición del primer tumor maligno en la población general, fueron incluidos en los cálculos.

La aparición de tumores malignos fué confirmada siguiendo la técnica descrita por M. B. SHIMKIN (11). Los neoplasmas desarrollados fueron en su mayor parte sarcomas del subcutáneo. Adenocarcinomas

de la glándula mamaria se observaron en 2 animales durante el tiempo que duró el experimento.

Como puede apreciarse en la figura 1, entre los diferentes grupos de animales suprarrenalectomizados unilateralmente, e inyectados después de diferentes intervalos de tiempo con 20-Metilcolantreno, el grupo III alcanzó el 100 % de incidencia tumoral en el mismo periodo de tiempo (170 días) en que el grupo control AB tan solo alcanzó el 50 % de tumorización.

Los grupos I y II, en el mismo periodo de latencia, paralelan prácticamente la curva porcentual de incidencia tumoral del grupo control AB. En el otro extremo, el grupo IV alcanzó el 80 % de tumorización en 150 días.

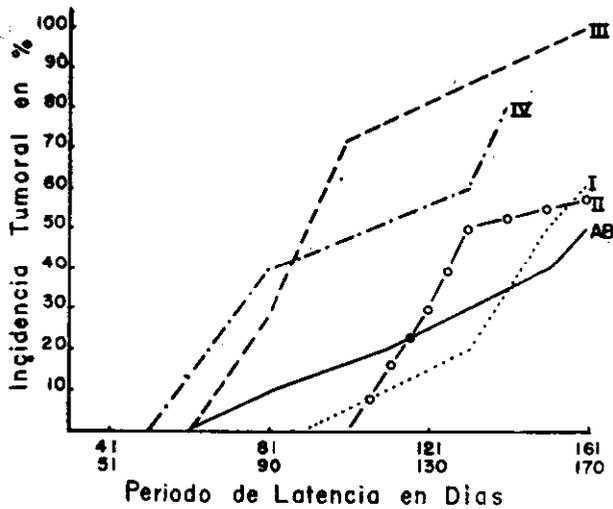


Fig. 1

La figura 2 presenta la comparación estadística de los datos experimentales obtenidos para el grupo III (grupo de máxima reacción) y el grupo control AB. En el análisis estadístico de dichos datos usamos la técnica aplicada al cálculo de la curva de Tiempo-Mortalidad descrita por C. I. BLISS (1). Dicho cálculo estadístico puede ser convenientemente denominado "Curva de Tiempo-Incidencia" para este caso particular de la cancerología experimental.

Como puede apreciarse claramente de la presentación gráfica en la figura 2, la función logarítmica del periodo de latencia en días, cuando

ploteada contra la derivación estadística del porcentaje tumoral en "Probits", se conforma a la distribución normal de la curva de GAUSS para las dos series (grupo III y grupo control AB).

Los Errores Standard de las curvas de distribución han sido calculados a un nivel de probabilidad estadística de 2 : 3. Dichos Errores Standard encierran los límites de la curva verdadera.

Los "Límites de Confidencia" para los periodos de latencia en días de ambas distribuciones, han sido calculados para un nivel de significado estadístico del 5 % ( $P = .05$ ), y no existe sobreposición de límites para una incidencia tumoral del 50 % (Probit 5.00).

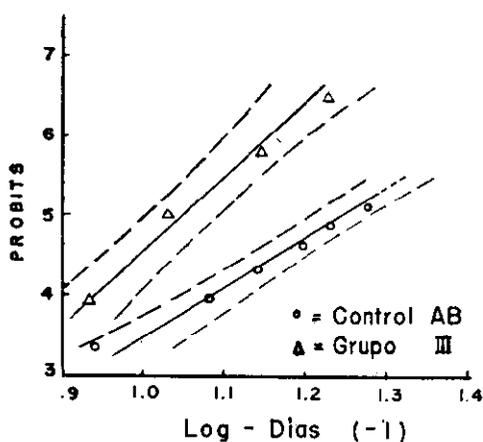


Fig. 2

### CONCLUSIONES

Los resultados del presente experimento "piloto" indican que la glándula suprarrenal aparentemente desempeña un rol preponderante en el mecanismo de la cancerización química para el ratón.

### SUMARIO

Se ha discutido la posibilidad que la corteza suprarrenal sea responsable de la resistencia o susceptibilidad al cáncer animal debido a un estado de "eu- o dis-metabolismo esteroideo" de dicha glándula, condicionado por factores genéticos presentes en ciertas variedades animales.

Se hace la sugerencia, que si dicha glándula protege o predispone hacia el cáncer espontáneo, la hipótesis debe ser también válida con respecto a la cancerización química por medio de hidrocarburos cancerígenos.

Se ha demostrado experimentalmente por medio de la técnica de suprarrenalectomía unilateral, que la hipótesis de trabajo es aparentemente correcta para el ratón de raza  $C_3H$  (STRONG).

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS

A discussion is made of the possibility that the Adrenal Cortex might be responsible for cancer-resistance or cancer-susceptibility, due respectively, to a steroid-metabolic impaired or normal functioning of the gland, conditioned through genetic determiners of the animal strain.

The suggestion is made, that if the Adrenal Cortex protects or predisposes towards spontaneous carcinogenesis, the assumption must also hold true with regard to chemical carcinogenesis through carcinogenic hydrocarbons.

It is experimentally demonstrated by means of the technic of unilateral adrenalectomy in  $C_3H$  (STRONG) strain mice, that the working hypothesis seems to be correct.

It is concluded, that the results of this pilot experiment, suggest the Adrenal Gland might play a significant rôle in the mechanism of chemical carcinogenesis for the mouse.

*Agradecimientos.* Deseamos expresar nuestro agradecimiento sincero al Profesor LEONELL C. STRONG, Jefe de la Sección Genética del Departamento de Anatomía de la Escuela de Medicina de Yale University, por su gentil suministro de animales y equipo para este trabajo, así como por sus sugerentes consejos técnicos.

Del mismo modo agradecemos cordialmente al Profesor CHARLES I. BLISS, Catedrático de Estadística y Biometría del Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de Yale University, por sus valiosas sugerencias y crítica del análisis estadístico de los datos experimentales.

Este trabajo ha sido posible llevarlo a cabo debido a la generosa ayuda del Instituto Nacional de Higiene y Salud Pública de Lima, Perú.

## BIBLIOGRAFÍA

1. C. I. BLISS : *Annals of Applied Biology*, v. 24, p. 815, 1937.
2. W. J. COOK, G. A. D. HASLEWOOD, C. L. HEWETT, I. HIEGER, E. L. KENNAWAY & W. V. MAYNEORD : *American Journal of Cancer*, v. 29, p. 219, 1937.
3. W. CRAMER & E. S. HORNING : *J. Path. & Bact.*, v. 44, p. 633, 1937.
4. W. CRAMER & E. S. HORNING : *Lancet*, v. 236, p. 192, 1939.
5. W. CRAMER & E. S. HORNING : *Am. J. Cancer*, v. 37, p. 343, 1939.
6. W. CRAMER & E. S. HORNING : *Am. J. Cancer*, v. 38, p. 463, 1940.
7. G. DOMAGK : *Medizin und Chemie (Bayer)*, v. 3, p. 274, 1936.
8. LOUIS F. FIESER : *Cause and Growth of Cancer. Bicentennial Conference, University of Pennsylvania Press*, p. 1, 1941.
9. J. HEIMAN : *Cancer Research*, v. 4, p. 31, 1944.
10. O. MIRÓ-QUESADA C. : *Revista de Medicina Experimental (Lima)*, v. 2, p. 131, 1943.
11. MICHAEL B. SHIMKIN : *J. Nat. Cancer Inst.*, v. 1, p. 211, 1940.
12. B. SOKOLOFF & I. ARONS : *Am. J. Surgery*, v. 49, p. 471, 1940.
13. LEONELL C. STRONG : *Am. J. Cancer*, v. 39, p. 347, 1940.
14. LEONELL C. STRONG : *Cancer Research*, v. 1, p. 886, 1941.
15. LEONELL C. STRONG : *Cancer Research*, v. 2, p. 531, 1942.
16. LEONELL C. STRONG : *Yale J. Biol. & Med.*, v. 17, p. 289, 1944.
17. JAY TEPPERMAN & FRANK L. ENGEL : *Metabolic determinants of Adrenal Size and Function*. Department of Physiological Chemistry, Yale University School of Medicine, 1942.
18. E. M. VICARI : *Anatomical Record*, v. 86, p. 523, 1943.
19. J. K. WOLFE, LOUIS F. FISER & H. B. FRIEDGOOD : *Journal of the American Chemical Society*, v. 63, p. 582, 1941.