

DROGAS INMUNOSUPRESORAS EN ONCOLOGÍA

Dr. J. PRATS VIÑAS

Hospital Infantil de la Seguridad Social

(Director: DR. A. BALLABRIGA)

Barcelona

El título de este trabajo está condicionado al concepto importante del factor inmunológico en el desarrollo de las neoplasias.

Dentro del arsenal terapéutico de que disponemos hoy en día en la lucha contra el cáncer hay el mejor conocimiento de elementos empleados desde hace muchos años, tales como son la Cirugía y la Radioterapia en sus diversas modalidades, a las cuales se han añadido las drogas citotóxicas, más conocidas como citostáticas o inmunosupresoras.

La asociación de estos tres elementos nos ha permitido el obtener una gran mejoría en el pronóstico de algunas neoplasias. Concretamente en el caso del tumor de Wilms, los porcentajes de curación han podido aumentarse hasta cifras cercanas al 85 por ciento de los casos, cuando anteriormente a la introducción de la *Actinomicina* los porcentajes mejores solamente alcanzaban un 60 por ciento (FARBER).

El *carcinoma embrionario* de testículo ha mejorado su pronóstico con la asociación de la quimioterapia (*actinomicina* y *metotrexate*). Otros tumores, tales como el *linfoma tipo Burkitt* y el *coriocarcinoma* pueden curarse con quimioterapia; en el último de los casos alcanzando cifras del 90 por ciento cuando se empleo por ejemplo la asociación de *metotrexate* y *6-mercaptopurina*.

En el caso de las leucemias, que ha sido el proceso patológico que ha servido de mayor campo de experimentación para este tipo de drogas, los aumentos en los tiempos de supervivencia han ido incrementando a medida que hemos dispuesto de un mayor arsenal de drogas, así como en la variación conceptual sobre la disposición de las mismas para su tratamiento.

Hemos visto que estas drogas citostáticas se llaman también *inmunosupresoras*, siendo esta propiedad *una derivación de su acción citotóxica*, no solamente sobre las células con gran "turn-over" en general,



sino también sobre las células inmunocompetentes. Esta acción no deseada, cuando tratamos neoplasias, nos va a crear una serie de problemas que en algunos casos no solamente van a interferir produciendo *complicaciones*, sino que a veces la *muerte iatrogénica* del enfermo o incluso *activación del proceso tumoral*.

Para poder comprender estas relaciones hemos de exponer algunos conceptos básicos relacionados con la inmunidad y después exponer las bases sobre las que nos asentamos para ver la interrelación entre los tumores y las respuestas inmunológicas.

La inmunidad no es solamente aquel conjunto de fenómenos que hace un organismo para adquirir una resistencia específica contra una enfermedad infecciosa. Actualmente la podemos definir como "*la oposición específica a cualquier modificación de la integridad antigénica del individuo*". Por lo tanto la defensa contra la infección es una de las facetas de la inmunidad, pero igual o mayor trascendencia tienen los trastornos ocasionados por células homólogas (pertenecientes a la misma especie), pero con isoantígenos diferentes, por *células del propio individuo que han sufrido un cambio antigénico por mutación*, por la presencia de proteínas heterólogas, o frente a sustancias que, en principio, no son perjudiciales y frente a las cuales el organismo responde inmunológicamente con reacciones de hipersensibilidad.

Toda la inmunidad depende o es una función del sistema linforreticular. Las funciones del mismo son el reconocimiento y preservación de lo propio (self), constituyendo la "*vigilancia inmunológica*"; y en segundo lugar reconocer y rechazar las sustancias no propias que se hayan podido introducir en el organismo. *Hay que diferenciar los "antígenos propios" de los "antígenos no propios"* (self antigens from not self antigens).

Existe una diferencia en la reacción según sea la primera vez que el organismo contacta con un antígeno no propio o que sea en contactos posteriores en un segundo, tercero o más encuentros. La diferencia de la respuesta reaccional es lo que constituye la reacción inmunológica.

Una función de importancia extraordinaria, sobre la cual han insistido THOMAS y BURNET especialmente, *es sobre la vigilancia que este sistema efectúa en las mutaciones celulares*, las cuales si no son controladas pueden adquirir características de multiplicación incontrolables *abocando a la producción de las neoplasias*. Calculando el número de mutaciones en un orden de 1×10^6 generaciones, el organismo humano puede producir 10^4 mutaciones por día. Al reconocerlas como "ajenas" el sistema inmunocompetente puede desembarazarse de ellas y preservar la integridad orgánica.

Aparte de las funciones beneficiosas, el sistema linforreticular puede ser origen de trastornos graves:



BIBLIOT



a) Anomalías de su desarrollo con producción de déficits de la inmunidad humoral, de la celular o de ambas a la vez. Asociación con un número de neoplasias más intenso.

b) Tolerancia inmunológica (estado en el cual los componentes "no propios" no son reconocidos como tales). Una de las posibilidades es la falta de reacción frente a células tumorales debidas a un estado de tolerancia inmunológica.

c) Hipersensibilidad.

d) Enfermedades autoinmunes.

El desarrollo del sistema inmunocompetente lo esbozaremos en un cuadro de D. F. GRAY, en el cual, de una manera simplificada, podemos hacernos una idea de su basta complejidad.

El sistema linfoide deriva de una célula multipotente (*stemcell*) localizada inicialmente en el saco vitelino y en el hígado fetal y más tarde en la médula ósea. Estos *hemoblastos linfoides* adquieren una competencia inmunológica solamente después de sufrir una *diferenciación*. Esta diferenciación está controlada por el timo y por la bolsa de Fabricio (en las aves), o bien por el timo y otros "no sujetos a su acción". Una vez diferenciados viene la *periferización de las células timo-dependientes* y de las *bursa-dependientes*. Constituye esto dos "pools" de linfocitos diferentes funcionalmente, aunque *morfológicamente pueden ser iguales*. Los timo-dependientes estarán relacionados con la inmunidad celular y los bursa-dependientes con la inmunidad humoral. *El momento en el cual se produce la diferenciación varía según las especies*, lo cual es de sumo interés para explicarse los datos experimentales con los animales de laboratorio.

La vida de los linfocitos timo-dependientes antígenorreactivos se calcula que *es de unos diez años en el hombre*.

Los aspectos de desarrollo y comportamiento de estos "pools" linfoides se pueden apreciar perfectamente en las figuras 1 y 2 que exponemos.

En el hombre parece ser que la maduración o diferenciación del sistema linfoide acaece ya a partir del tercer mes de la vida intrauterina (pérdida de teratogenicidad a la rubéola después del tercer trimestre). En el feto humano se ha podido detectar IgM a la vigesimoquinta semana; en cambio, IgG e IgA solamente aparecen en el período posnatal. El contacto con un antígeno antes del desarrollo de la maduración inmunológica puede producir el fenómeno de "tolerancia inmunológica".

Dentro de estos dos sistemas de "pools" linfocitarios, el que más importancia posee en la lucha anticancerosa es el timo-dependiente, lo cual no quiere decir que actúe de una manera aislada, pero sí preponderante. *El sistema humoral*, en ocasiones, *puede actuar incluso desfavorablemente mediante mecanismos de "enhancement"* como veremos posteriormente.

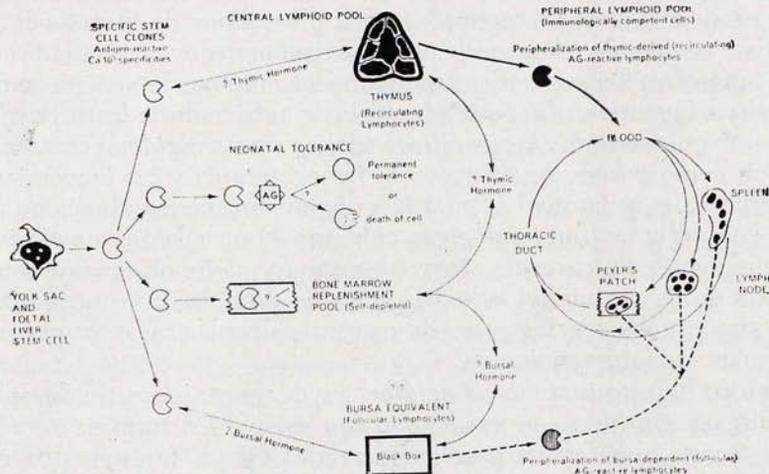


Fig. 1

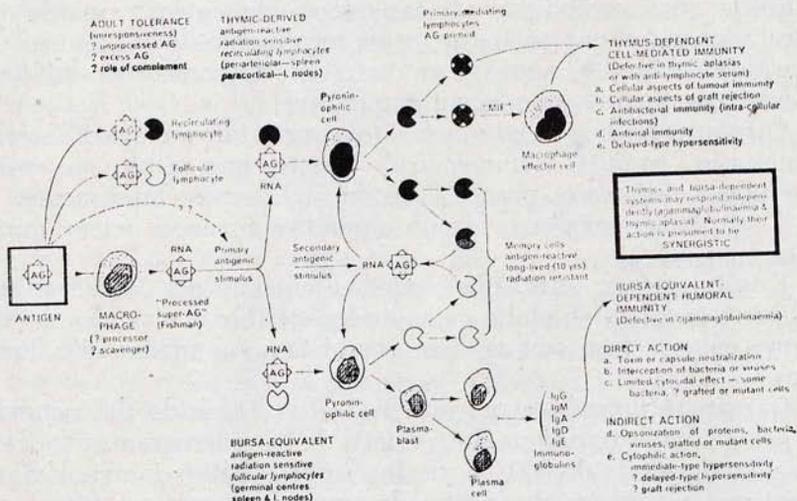


Fig. 2

La actuación del sistema de inmunidad celular en los tumores está relacionado o identificado con el mecanismo de rechazo en la homotrasplantación, y, como describiremos, veremos que los *antígenos tumorales*, llamados "*Tumor Specific Transplantation Antigen*" (TSTA), se comportan en el desencadenamiento inmunológico de una manera similar.



Una característica de la *inmunidad celular*, es que en algunas ocasiones produce “*cross-protection*” contra otros tipos de afecciones intracelulares, o pueden desencadenarse reacciones de inmunidad celular contra una afección específica, mediante el empleo de sustancias como es el *triton* (agente surfactante) frente a la tuberculosis (*esto puede hacer pensar que medidas inespecíficas tengan una actividad frente a otros procesos*, como parece suceder con la becegeterapia y las leucemias).

Parece que un animal al cual inoculamos un injerto alogénico incrementa sus defensas inmunológicas celulares contra la salmonelosis.

Igualmente, en casos de *stress importante* puede observarse una disminución de la inmunidad celular (de ahí la dificultad de interpretación de algunas pruebas en los casos de caquexia neoplásica, o lo que ocurre a veces con las intervenciones).

Dentro de esta inmunidad celular, cuyos mecanismos de desencadenamiento no son bien conocidos, parecen existir dos formas:

a) Inmunidad celular anticuerpo-dependiente (anticuerpos citofílicos).

b) Inmunidad celular anticuerpo-independiente. Esta última tiene una gran trascendencia en la defensa contra las enfermedades víricas (de ahí la gran sensibilidad a estas infecciones en los casos de aplasia tímica, y quizás el que encontremos un incremento de infecciones víricas especialmente *herpes*, o *micóticas*, casos de *criptococosis candidiasis* en los enfermos tratados con inmunosupresores).

Otro aspecto importante es la “*tolerancia inmunológica*” o falta de respuesta, o “*parálisis inmunológica*” aspectos que, si bien no son idénticos, tienen numerosos puntos de común al menos clínicamente.

Existe “*tolerancia*” cuando un organismo reconoce como propio un antígeno ajeno.

Esta tolerancia, estudiada fundamentalmente por MEDAWAR, puede producirse tanto en el adulto como en los estadios perinatales de animales que en esta fase aún no han completado su maduración inmunológica.

GLENNY, utilizando como antígeno el polisacárido del neumococo, vio que si administraba una dosis inicial de 0.5 microgramos, y días después una alta dosis de 500, se producía una parálisis inmunológica y el animal moría con una dosis letal de neumococo que era inocua para el animal inmunizado.

Esta tolerancia la podemos ver de una manera *natural* en el caso de gemelos coplacentarios, y de una manera “*artificial*” en los injertos, en ratones recién nacidos injertados con alotrasplantes.

Otro aspecto es el del “*Graft-versus-Host reaction*”. La base de esta reacción se funda en que si a un animal *en el cual no se ha producido la maduración inmunológica*, o bien ésta *se ha deprimido* de una manera artificial, la inoculación de células inmuno-competentes de otro animal



de la misma especie, pero no isogénico, producirá un rechazo del huesped, conocido como "*Runting disease*"; en la clínica humana lo podemos ver en casos de trasplantes de médula ósea en forma de la llamada "enfermedad secundaria". Es importante conocer esta faceta, ya que la transfusión a enfermos inmunodeprimidos, al igual que sucede en las anomalías inmunológicas, puede producir un "*graft-versus host reaction*".

Otro aspecto práctico, que puede estar imbricado con algunas observaciones clínicas en el tratamiento antitumoral, o que al menos las hemos interpretado de esta manera en algunos de nuestros enfermos, es la acción inmunosupresora intensa que se observa en casos de tumores poco sensibles a la acción combinada de citostáticos y radioterapia; esto lo hemos podido ver especialmente en los neuroblastomas, en los cuales el campo a irradiar puede ser muy extenso. De una manera genérica podemos afirmar: "*Siempre que un tumor no responde a una droga o combinación de ellas, la inmunosupresión que conlleva produce un efecto pernicioso al paciente*". El problema real es que ante un enfermo en estas condiciones siempre se intentan otros tipos de asociación de drogas, con la esperanza de obtener un efecto citorreductor, obteniendo en gran número de ocasiones solamente un empeoramiento o agravación.

Un aspecto clínico importante es la valoración de algunas pruebas que intentan medir algún parámetro de la inmunidad celular (tales como Tuberculina, DNCB, candidina, tricofitina, etc.) y en enfermos que, al mismo tiempo, están sometidos a las drogas citostáticas o inmunosupresoras.

Para valorar este aspecto, quizá de una manera algo simple, hemos de insistir que la inmunosupresión actúa especialmente en la fase de inducción de las células antígeno-reactivas; por lo tanto serán siempre más activas en su efecto inmunosupresor frente a un antígeno determinado cuando se administran coetáneamente ambos elementos, o con diferencias de tiempo pequeñas. Una vez establecida la respuesta, es difícil eliminar la reacción aun con grandes dosis de inmunosupresores, ya que las células encargadas son los linfocitos primados antigénicamente o con memoria inmunológica (que son radiorresistentes). Cuando las dosis inmunosupresoras son muy elevadas, o el enfermo es muy susceptible de las mismas, no solamente se afectan las células linfocitarias antígeno-reactivas, sino también otros grupos como las hematopoyéticas; es por esta razón que generalmente vemos mayor negativización de las pruebas inmunológicas en los casos con gran depresión medular, siempre que esta depresión no esté relacionada con una invasión directa de la médula ósea por el proceso neoplásico. La administración de un antígeno y una droga inmunosupresora inhibe especialmente sólo el clon reactivo a este antígeno, lo cual no sucede con la radioterapia que afecta a todos los linfocitos antígeno-reactivos.



Hay drogas con gran efecto citostático, pero sin acción inmunosupresora (caso de la bleomicina), otras con gran acción inmunosupresora y no citostática (caso del ALS), pero por norma general participan todas de ambas acciones. La acción de las mismas es importante según el momento de su aplicación, y así, por ejemplo, la 6-MP es más activa como inmunosupresora cuando se administra dos días después del antígeno.

Otro aspecto interesante, ya que coincide con la mayoría de los sistemas que hemos empleado en el tratamiento anticanceroso de nuestros pacientes, es que la administración discontinuada es mucho menos inmunosupresora, aunque sean dosis más elevadas, lo cual hace que la valoración de estas pruebas con estas pautas puedan llevarse a cabo.

DEMOSTRACIÓN DE LA LUCHA INMUNOLÓGICA EN LAS NEOPLASIAS.

La explicación de la buena respuesta de algunos tumores, como el coriocarcinoma, algunos carcinomas embrionarios, Burkitt, etc., está, al menos a la luz de nuestros conocimientos actuales, relacionada con la presencia de antígenos tumorales de histoincompatibilidad.

El estudio de la *inmunidad específica tumoral* ha obtenido un adelanto extraordinario desde el momento en que se ha podido disponer de animales de cepas singénicas (*inbreed*), obtenidos por cruces de hermanos y que, a partir de la vigésima generación, pueden considerarse con identidad genética (singénicos, isogénicos).

Hoy en día podemos afirmar que esta inmunidad constituye un factor importante en la prevención contra el cáncer y en la evolutividad del mismo una vez desencadenado (fig. 3).

Los antígenos tumorales, algunas de cuyas características comentaremos, constituyen un aspecto concreto de los antígenos de trasplatación (TSTA o TSA). *Estos antígenos están localizados en la membrana celular*, aunque haya formas de los mismos intracitoplásmicos, y que son los responsables del rechazo del tumor.

El rechazo del tumor se produce tanto por el mecanismo de *inmunidad celular*, o por *inmunidad celular, mediante anticuerpos citotóxicos*, que generalmente necesitan la asociación del complemento para actuar, a menos que los antígenos sean "fuertes".

En relación con la inmunidad humoral, en algunas ocasiones puede producirse el efecto contrario; es decir, el de activación del tumor (*enhancement*). La explicación de este evento (fig. 4) propuesta por BILLINGHAM, BRENT y MEDAWAR SON:

a) Una inhibición aferente, mediante la cual, el anticuerpo, al combinarse con el antígeno, impide que el antígeno se ponga en contacto con las células inmunocompetentes.

b) Inhibición central, en la cual el anticuerpo ejerce una acción directa sobre el linfocito competente e impide su sensibilización.

c) El mecanismo eferente mediante el cual el anticuerpo, al reaccionar con el antígeno de la célula *cible*, la protege de la acción citotóxica de las células inmunológicamente activas, actuando de una manera competitiva. Esta acción protectora parece deberse a la presencia de anticuerpos gamma no fijadores del complemento, en contraposición a los gamma sub-dos (γ_2) fijadores del complemento.

Como norma general los TSTA tienen una acción antigénica débil, siendo en numerosas ocasiones difícil detectar la respuesta inmunitaria frente a los mismos.

Difieren en su especificidad según el agente desencadenante del tumor.

Los tumores químicos (caso típico del metilcolantreno, MCA) desencadenan neoantígenos específicos de cada tumor; es decir, los diferentes tumores producidos por este agente tienen especificidades diferentes. La presencia de estos neoantígenos se reconocen por su capacidad de desencadenar reacciones de rechazo cuando son trasplantados a individuos singénicos. La intensidad antigénica varía según el elemento desencadenante; así los sarcomas o carcinomas, inducidos por los hidrocarburos policíclicos, son fuertes; en cambio, el sarcoma murino, inducido por films de plástico implantado en los tejidos, tiene un poder antigénico muy débil. Parece existir una relación inversa entre el período de latencia del tumor y su poder antigénico. Es probable, pero no demostrado, que este período de latencia esté relacionado con el poder de inmunoselección.

Estos antígenos pueden considerarse como la expresión de nuevas especificidades genéticas inducidas por el agente carcinogénico (alteración de la estructura del DNA, o de macromoléculas tipo RNA).

Otra posibilidad es que estos elementos carcinogénicos desencadenen la deresión de genes que solamente son activos durante la embriogénesis (antígenos carcino-embriónicos de los carcinomas de colon en el hombre, hepatomas).

Un aspecto importante es que la mayoría de los agentes químicos carcino-genéticos *son a su vez inmunosupresores.*

En los tumores inducidos por virus oncogénicos, todos los tumores inducidos por un mismo virus participan de TSTA idénticos, independientemente de que la morfología tumoral sea totalmente diferente. "Tumores morfológicamente iguales pueden estar desencadenados por virus diferentes y viceversa".

Si el huésped adquiere inmunidad antiviral, esta misma inmunidad le protege contra el tumor desarrollado por el virus en cuestión (caso de trasplante) (HELLSTRÖM, MÖLLER).

Los TSTA desencadenados por el virus no son siempre los mismos determinantes antigénicos del virus. Quizá sean "cross-reacting", o bien

que en el curso de toda infección vírica se producen TSTA y el que se desarrolle o no un tumor dependerá del estado inmunológico del sujeto.

Las diferencias entre los tumores inducidos por virus DNA o RNA las pasaremos por alto por salimos del tema.

La detección de los TSTA puede hacerse:

a) *In vivo*. — Mediante la administración de dosis no letales seguidas días después de dosis letales.

— Implantación de un tumor, seguido de extirpación antes de que se generalice y posteriormente nueva inoculación.

— Implantación de células irradiadas seguidas posteriormente de dosis tumorales letales.

b) *In vitro*. — Vienen representados, en parte por las figuras 3 y 5 Otro muy utilizado es mediante el sistema de inmuno-fluorescencia indirecta. Según el método utilizado valoramos el sistema humoral o el celular de la inmunidad.

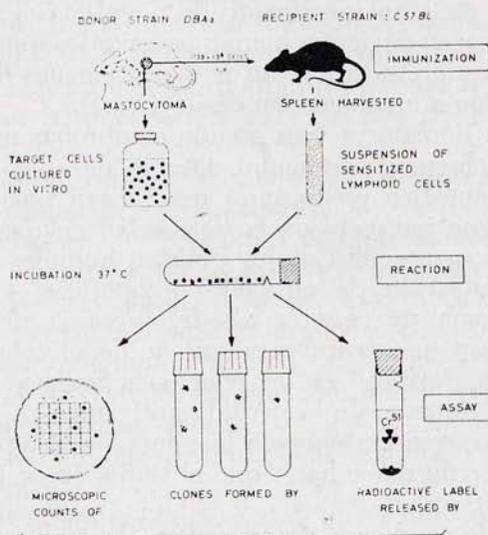


Fig. 5

La producción de anticuerpos específicos, así como su detección y eficacia como "protectores", está en relación con características del TSTA:

a) Densidad de TSTA en la superficie celular.

b) Tipo de anticuerpo provocado (tienen mayor importancia los IgM por su poder de combinación).



c) Accesibilidad del anticuerpo y complemento de los TSTA.

Estos factores que hemos enumerado pueden influir favorablemente las respuestas inmunológicas en la lucha contra el tumor, pero pueden producirse *factores inmunológicos con carácter negativo*.

a) *Enhancement*. Ya se comentó anteriormente en que consistía este efecto. Los anticuerpos antitumorales, cuando no actúan mediante este mecanismo, pueden actuar evitando la diseminación, siendo la destrucción *in situ* una función de la inmunidad celular (ALLISON).

b) *Inmuno-selección*, destruyendo solamente los TSTA muy activos.

c) *Tolerancia inmunológica*. Puede obtenerse mediante la inoculación de virus oncogénicos en recién nacidos. La existencia de estos mecanismos en la clínica humana no se conoce.

d) *Inmunosupresión*. La forma experimental más importante de producir la inhibición de una respuesta es la asociación de timectomía y de ALS, y este estado es el que mayor número de tumores desencadena. En los pacientes afectos de déficits del sistema inmunitario timodependiente hay un gran incremento de neoplasias y no solamente de los linforreticulares; en pacientes homotrasplantados sometidos a la acción de drogas inmunosupresoras hay un gran incremento de neoplasias (¿se trataría de la acción o involucración de un virus?).

En patología humana se han podido comprobar muchos de los hallazgos de la patología experimental. Dentro de ellos tenemos:

— Mejor pronóstico de tumores que tienen una gran infiltración linfoide, como signo indirecto de la inmunidad celular. Al igual ocurre con la hiperplasia inespecífica de los ganglios linfoides regionales.

— La demostración de antígenos específicos (CEA, por GOLD, THOMSON; melanoma por LEWIS, alfa-fetoproteína de los hepatomas) que, si bien no son necesarios para que se dé el estado canceroso, sí tienen importancia "crítica" en las relaciones huésped-tumor.

— Otro aspecto es el de la pérdida antigénica en algunos casos de células neoplásicas, que pertenece a la esfera de la hipótesis en patología humana, y que de darse haría que el tumor fuese incontrolable por el sistema inmunitario.

— Se han efectuado un gran número de trabajos para tratar de comprobar algún tipo de correlación entre el estado inmunológico del sujeto, especialmente en su comportamiento celular, con la marcha clínica del enfermo. Hipotéticamente hay una serie de circunstancias que corroboran este supuesto:

1.º *Regresión espontánea* en algunos casos (en el neuroblastoma concretamente, aunque nunca hayamos tenido ocasión de comprobarlo, se trataría de un estado de maduración y pérdida del poder invasivo).

2.º *Aparición de metástasis* años después de un tratamiento aparentemente llevado con éxito.



3.º *Gran supervivencia* de pacientes en los cuales el tumor solamente se ha extirpado parcialmente.

4.º *Regresión espontánea* de las metástasis al extirpar el tumor primitivo.

5.º *Existencia de gran número de células neoplásicas viables* en la circulación sin producirse una colonización secundaria.

— Por otra parte, el intento de demostrar, con las pruebas de que disponemos, lo que se observa en los animales singénicos de experimentación, no se ha visto siempre coronado con el éxito. Así, RUDOLF y cols., al efectuar la MLR en dos gemelos monozigóticos, uno de los cuales padecía leucemia aguda, no logró demostrar ningún tipo de estimulación antigénica (es que el sano ya era tolerante al TSTA y por tanto en fase preclínica de la enfermedad).

El estudio clínico de la inmunidad celular retardada, mediante diversas pruebas de hipersensibilidad, es un método que se ha empleado ampliamente ya desde los trabajos de JACKSON y PARKER en 1930 sobre la hiporreactibilidad de los pacientes con enfermedad de Hodgkin. Los resultados obtenidos no son siempre de fácil interpretación.

MASTER y cols., en un sarcoma tipo Kaposi, detectan diferencias de reactividad con el DNCB, según se trate de formas benignas o invasivas.

SARRAF y WONG encuentran que la respuesta a DNCB es de 18 por ciento; Candidina 60 por ciento; PPD 8'6 por ciento; Paperas 14 por ciento.

En un grupo de tumores de mama, gastro-intestinales, ovario, pulmón, la depresión afecta especialmente a la *tuberculina* y DNCB.

Con el tratamiento citostático el 56 por ciento *negativizaron* las pruebas, y esta negativización *se correlacionaba con la leucopenia*, recuperándose la positividad al alcanzar cifras normales de leucocitos. *No encuentran correlación entre la negativización de las pruebas y el estado de regresión obtenido.*

SOLOWAY y RAPAPORT encuentran una mayor negativización de las pruebas cuando existen metástasis.

HUGHES y MACKAY encuentran positivización cuando se efectúa la resección del tumor.

EILBER y MORTON encuentran que el 95 por ciento de los sujetos testigos se sensibilizan al DNCB, mientras que solamente lo hacen el 60 por ciento de los pacientes que presentan una neoplasia potencialmente reseccable. Según sus datos sugieren una correlación entre la capacidad de reaccionar al DNCB y la incidencia de operabilidad, recurrencia local o metástasis distantes dentro de los seis meses después.

Un punto importante es la valoración de estas pruebas cuando el paciente está sometido a la terapéutica citostática. No siempre es factible el posponer el tratamiento a la obtención o no de unas pruebas de hipersensibilidad retardada, ya que *el factor tiempo* es trascendental

cuando se trata de una neoplasia. En estas condiciones solamente podemos limitarnos a iniciar la estimulación antigénica, a pesar de estar en pleno tratamiento y *en contra de los conceptos experimentales de que podemos inhibir el colon reactivo al antígeno que administramos*. Bien es verdad que si este concepto es totalmente válido en la patología experimental, *no ocurre lo mismo en los tratamientos que normalmente llevamos a cabo*. En primer lugar porque la dosis administrada no es proporcionalmente la misma que en la experimentación. En segundo lugar porque el tipo de administración que efectuamos, salvo raras excepciones, es el de administración de drogas de manera discontinua y a dosis altas, lo cual constituye o lleva consigo una inmunosupresión mucho menos intensa.

Otro aspecto es el de la inducción de una estimulación antigénica inespecífica con el BCG durante el curso de la enfermedad y, al mismo tiempo, sometiendo al enfermo, a la terapia citorreductora. Desde un *punto experimental*, AMIEL y BERARD demuestran que una terapia citostática inmunodepresiva, efectuada durante una inmunoterapia, anula los efectos de ésta, e incluso llegan a afirmar que la inmunosupresión es mayor y de más duración.

Nuestro trabajo se ha dirigido a estudiar el comportamiento de algunas pruebas de hipersensibilidad retardada (componente de la inmunidad celular) de carácter inespecífico, pero que nos pueden orientar sobre su comportamiento bajo las drogas administradas. Intentamos ver *cuáles son las drogas que más inmunosupresión nos producen; si esta inmunosupresión corre pareja de causa compleja con un peor pronóstico; si el comportamiento es diferente según el tipo de tumor que tratamos*.

CUADRO I

VALORACION DE LAS PRUEBAS INMUNOLOGICAS

Grado de positividad:

- 0) Ninguna reacción de las pruebas practicadas.
- 1) Positividad a alguna de las siguientes pruebas:
 - Tuberculina 1 por mil.
 - Tricofitina.
 - Candidina.
 - Epidermofitina.
 - DNCB'.
 - BCG. poco intensa.
- 2) Positividad muy intensa a la BCG.



En primer lugar damos una valoración "arbitraria" de estas pruebas, considerando la más importante la reactividad al BCG, ya que en todos los casos corre en paralelismo con un buen estado general y una buena respuesta. Las otras pruebas nos son más difíciles de valorar. El DNCB en algunos casos tb lo exponemos por ser una prueba controlada del viraje de la reacción (cuadro I).

Iniciamos la estimulación con BCG al mismo tiempo que la terapia antineoplásica general. En algunos casos se ha efectuado después de otras etapas con citostáticos pero cuando es así solamente valoramos la combinación citostática en el momento de la estimulación.

Valoramos solamente aquel grupo de medicamentos o asociaciones de los mismos que hemos empleado con más frecuencia.

Resumiremos en un cuadro el efecto de las drogas coincidiendo con BCG sobre su positividad.

	<i>Depresión</i>	<i>Recuperado</i>
VCR + DAU + Pred	+ ÷ +	?
VCR + PRED	++	÷
CFM	+	+
ACT ÷ RX	+	+
ACT	—	÷ +
Después de la inmunoterapia no nos negativizan:		
ACT ÷ VCR (altern)	—	++

En estos casos la VCR es a dosis semanal; la DAU, bisemanal; y la PRED diariamente, durante un promedio de cuatro semanas.

La VCR + PRED iguales características que la anterior.

La CFM, a dosis altas intermitentes (aproximadamente un promedio de 750 mg./m²/12 días).

La ACT, 15 gammas/kg./día, durante cinco días y repetición al mes y medio.

De este cuadro nuestra experiencia nos dice que la asociación VCR + DAU + PRED deja al individuo irreactivo ante este tipo de estimulación y, como veremos más adelante, al menos en un grupo de tumores los resultados obtenidos no son lo favorables que con otros sistemas menos inmunosupresores clínicamente.

Si analizamos el comportamiento en el tumor de Wilms, en el cual la pauta general de tratamiento ha sido quirúrgico + ACT + RX, continuando la ACT cada 1 1/2 mes. Vemos en el cuadro II el comportamiento de las pruebas inmunosupresoras (en todos estos enfermos era negativo) 15 casos.

La ACT sola, pues no interfiere con el mecanismo inmunológico, pero cuando está asociado a RX existe un gran prolongamiento en el tiempo de responder activamente. *Es posible que la buena respuesta*

esté en relación con los grandes intervalos libres entre tanda y tanda, durante los cuales se efectúa igualmente la estimulación.

CUADRO II

TUMOR DE WILMS	
<i>Tratamiento:</i>	
Extirp. quirúrgica + ACT-D + Rx.	
Trat. de mantenimiento con ACT-D cada seis semanas.	
<i>Número de casos:</i> 18.	
<i>ACT-D + Radioterapia:</i>	
Positivización BCG entre los 60 y 210 días (Promedio 135).	
<i>ACT-D:</i>	
Positivización BCG entre los 21 y 45 días (Promedio 33).	
<i>La negativización de la BCG se acompañó de:</i>	
Metástasis.	
Virasis.	
Linfopenias.	

En la figura 6 puede verse la evolución de los enfermos en relación con estas pruebas y puede deducirse que la positivización y mantenimiento de la misma tiene buen significado pronóstico.

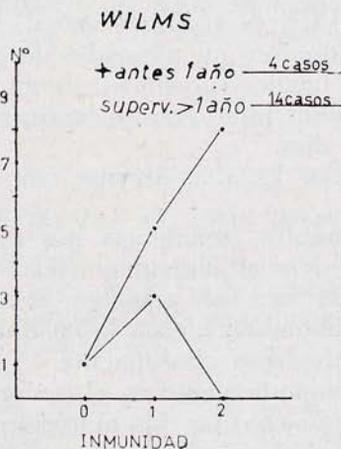


Fig. 6

En el *neuroblastoma*, cuyo tratamiento es quirúrgico + RX + CFM, alternado con VCR, pero no haciendo coincidir la RX con la quimioterapia (ya que su asociación nos ha producido efectos muy pernicio-



sos), empleamos inicialmente la quimioterapia si hay metástasis, y la RX si está localizado. Esquema en el cuadro III.

CUADRO III

NEUROBLASTOMA

Número de casos estudiados: 8.

Tratamiento: CFM alternando con VCR.

Tiempo de positividad de la BCG: de 1 a 2 1/2 meses.

Nunca positividad: 60%.

Positividad = 40 %	} Curación: 66 %.

En el 60 por ciento no se consigue un BCG positivo. Todos estos casos *evolucionaron hacia la muerte*.

40 por ciento BCG + entre 1-1 y medio de mes de iniciarse. El 66 por ciento *evoluciona hacia la curación* y el 35 por ciento fallece.

Sacamos la impresión de que la *positividad guarda más relación con el efecto citorreductor de la tumoración* (ya que en los casos negativos no obtenemos regresión tumoral) que con esta asociación medicamentosa.

Es por esta razón que esta asociación no la hemos incluido en uno de los cuadros generales anteriores.

Linfomas. Existen dos grupos de protocolos:

a) CFM + RX como terapia de base y reinducciones con VCR + + PRED. La CFM a dosis intermitentes.

b) VCR + DAU + PRED como dosis de ataque y CFM como mantenimiento. El total de casos estudiados ha sido de 15.

La a).

CFM + RX el promedio de tiempo en hacerse positivo el BCG es de cinco meses, los que se hacen positivos han ido acompañados de un pronóstico bueno o cuando ha sido posteriormente de evolución fatal por ser estadios avanzados (estadios II y III), ha sido con supervivencias de 3-4 años.

b) Cuadro IV. VCR + PRED positivo a los tres meses (retrasa la positividad).

VCR + DAU + PRED no se nos ha positivizado. De 5 casos, 3 fallecieron por estar en estadio III-IV. Otro en estadio III ha mejorado clínicamente viéndose libre de sintomatología, pero su inmunidad fue tan afectada que ha padecido un sarampión hipertóxico y una hepatitis con Au positivo, aún no sabemos si se obtendrá una positividad del BCG, cuyo empleo lo utilizamos como estimulación inespecífica. Otro de los



casos, a pesar de esta negatividad produjo una normalidad durante un año, al final del cual presentó recaídas que se pudieron solventar con la terapia.

CUADRO IV

LINFOMAS			
(linfosarcomas-reticulosarcomas)			
Tratamiento	Tiempo de + de la BCG	Estadio	Casos
VCR + Pred.	3 meses (promedio)	} II	2
		} III	1
VCR + DAUN + Pred.	(—) siempre	{ IV } { III }	5
MTX (masivo)	(+) a pesar del tratamiento con VCR2+ DAUN + Pred.		

La interpretación de estas pruebas es tan problemática como en un caso que, siendo negativo al BCG durante y después del tratamiento con VCR + CAU + PRED, se le efectuó un tratamiento con MTX y vemos como esta reacción se hace muy positiva poco días después, lo cual es debido a una regresión parcial de la enfermedad, que tiene más influencia que el efecto inmunosupresor.

En otros tumores sólidos (especialmente sarcomas). Diez casos. (Cuadro V).

CUADRO V

OTROS TUMORES		
Tratamiento	Tiempo de + de la BCG	Casos
Radioterapia	antes del mes	3
Pred + VCR + Daun.	(—) siempre	3
CFM	3 meses (promedio)	3
ACT + D alter. VCR	No producen negativización	6

La RX sola (en 3 casos) BCG positivo al mes.

RX + VCR + PRED: en 2 casos no se positiviza. En uno que era positiva la vuelve negativa.

CFM sola en tres casos BCG positivo a los 2-2 1/2 meses. Comparando con la asociación CFM + RX vemos la influencia de estos dos factores.



ACT alternando con VCR (en ciclos) no motifica la positividad del BGG (3 casos).

De estos aspectos podemos deducir:

1.º La asociación de inmunoterapia + citostáticos siempre a las dosis usuales empleadas no inhibe la positivización, a menos que empleemos asociaciones múltiples de las mismas siendo el tratamiento perjudicial si no hay en efecto citorreductor del tumor.

2.º Creemos que no deben emplearse estas estimulaciones con BCG cuando las drogas son muy depresoras y solamente efectuarlo al finalizar la tanda de tratamiento.

3.º La asociación de la inmunoterapia con drogas poco inmunosupresoras o empleadas a dosis que afectan poco la inmunidad puede efectuarse y muy posiblemente ejercen un efecto beneficioso al enfermo.

Otro aspecto estudiado ha sido la toxicidad hematológica de algunas de las drogas más empleadas, así como si existía alguna diferencia en relación con la respuesta.

Finalmente queremos reseñar algunas de las reacciones secundarias con los fármacos empleados.

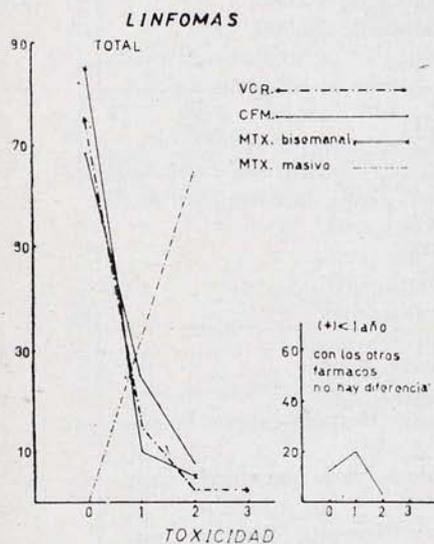


Fig. 7

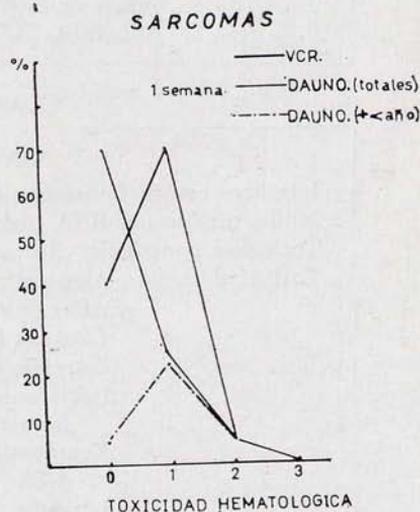
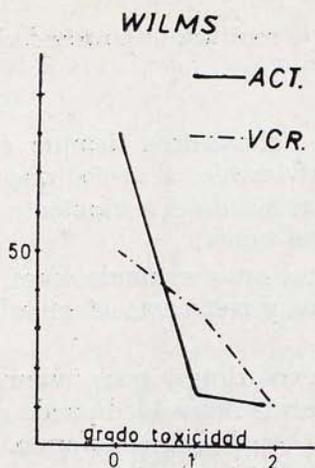


Fig. 8



*no hay diferencia
con otros casos*

Fig. 9

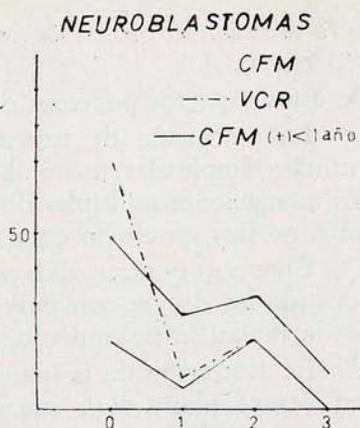


Fig. 10

CUADRO VI

PARAMETROS DE TOXICIDAD HEMATOLOGICA

Toxicidad	Wbc	Plaquetas
0	más de 5.000	o más de 100.000.
1	3.000-5.000	y 75.000-100.000
2	menos de 3.000	o menos de 75.000.
3	menos de 3.000	y menos de 75.000.
4	APLASIA TOTAL.	

CUADRO VII

VINCRISTINA

Interfiere con la formación del huso.

Inhibe producción RNA ribosómico.

Toxicidad inmediata: No valorable.

Toxicidad tardía: Alopecia (50 %).

Aftas (2 %).

Diarreas (16 %).

Estreñimiento (16 %).

Infecciones víricas (Herpes) es por la enfermedad.

Neuropatía, la dosis varía para cada caso 4-10.

Lesiones locales: Necrosis, Seromas seudotumoral.



CUADRO VIII

CICLOFOSFAMIDA

Agente alquilante.

Inhibe la reduplicación del DNA.

Mutagénico. Carcinogénico, Radiomimético.

El 80% de la droga administrada por vía I.V. desaparece de la sangre en 1'.

El 50% de la dosis desaparece o se elimina por orina en las 24 horas.

Toxicidad inmediata: Náuseas, Vómitos.

Toxicidad tardía: Alopecia (10%).

Hepatitis tóxica (1 caso).

Infecciones bacterianas altas.

Eosinofilia (50%).

No hemos observado cistitis.

La eosinofilia no la observamos en las fases desfavorables de la enfermedad.

CUADRO IX

ACTINOMICINA

Anomalías mitóticas: Aberraciones cromosómicas. Muerte celular por falta de mRNA.

I.V.: 85% desaparece en 2' 10-20 en orina en 24 horas.

50-90% se excreta por bilis.

Toxicidad inmediata: Vómitos (30%).

Toxicidad tardía: Alopecia (5%).

Diarreas (20%).

Estomatitis (20%).

Hepatitis (20%).

(Hepatitis (1 caso pseudotumoral)

GOT, GPT altas (20%).

Hiperpigmentación.

Riodermitis intensas.