

**REEVALUACION DE LA
INMUNOLOGIA TUMORAL**
Simposio Internacional
Academia Nacional de Medicina
Buenos Aires, 27 agosto 1996

MEDICINA (Buenos Aires) 1996; 56 (Supl I): 95-96

DEBATE: Reevaluación de la inmunoterapia del cáncer

DISCUSIÓN

Moderador: REINALDO CHACÓN

Dr. Chacón: La inmunoterapia ha cobrado en estos últimos 10 años una importancia clínica no exactamente valorada por el médico asistencial. Por un lado, se le atribuyen beneficios no reflejados en estudios clínicos controlados; y por el otro, existe aún cierto grado de escepticismo acerca del real valor de la aplicación clínica de los resultados parciales de trascendencia como son las remisiones completas en melanoma diseminado o el caso del Interferón $\alpha 2$ en adyuvancia de melanoma con compromiso ganglionar regional; éstos no parecen argumentos suficientes para todos los oncólogos. Tal vez el apresuramiento de los años 70 en volcar rápidamente a la clínica algunos hallazgos interesantes de laboratorio indujeron por lo negativo de estas experiencias y mostraron la dificultad de aceptar a la bioterapia como la 4ta. arma terapéutica contra el cáncer. No quedan dudas que la situación actual en lo referente a bases científicas mucho más firmes y los notables avances en el área inmuno-oncológica posibilitan una aplicabilidad lógica ceñida a estrictos criterios metodológicos.

Dr. Chacón: Dr. Stewart: ¿tiene algún comentario que hacer sobre lo escuchado?

Dr. Stewart: He tenido oportunidad de observar un caso de melanoma con compromiso ganglionar, quien luego de recibir Interferón desarrolló gran número de metástasis. ¿Alguno observó algún caso similar?

Dr. Mickiewicz: No lo he visto con Interferón, pero sí cuando empleamos inmunoestimulación con Levamisol.

Dr. Chacón: En mi opinión, es muy difícil implicar a los inmunoestimulantes como factor de aceleración del crecimiento tumoral, especialmente en el caso de melanoma. Es habitual observar en esta enfermedad verdaderos «episodios agudos» de diseminación, estén o no bajo tratamiento. ¿Qué opinión le merece a los oncólogos la experiencia con interferón $\alpha 2$ recombinante en

forma adyuvante (Kirwood y col.) para melanomas primarios sin y con compromiso ganglionar regional? Debo recordarle a la audiencia que este esquema incluye interferón a altas dosis durante 1 año, con fenómenos tóxicos importantes y alto costo económico.

Dr. Mickiewicz: Si el paciente está dispuesto a ingresar en un estudio de investigación se lo indicamos. No lo hacemos en forma rutinaria por dos razones: la primera es no tener la certeza de su utilidad y la segunda, la dificultad de implementarlo. Hasta ahora hemos incluido 3 pacientes viendo importante toxicidad. Obviamente es imprescindible un estudio cooperativo para obtener resultados valederos.

Dr. Chacón: Coincido con Ud., pero en EE.UU. es publicitado como esquema *standard*. ¿Dr. Bruno, cuál es su postura?

Dr. Bruno: Lo he usado en forma selectiva y en mi opinión se trata sólo de un estudio y un editorial favorable, por cuanto se requerirían mayores datos.

Dr. Chacón: Dr. Estévez ¿Ud. coincide con los otros expositores o lo está usando?

Dr. Estévez: No todavía. Debemos esperar mayor número de casos tratados y seguimiento para poder definirlo adecuadamente. En este momento la relación costo/beneficio no parece justificarlo.

Público: Dr. Mordoh: ¿en qué consiste la vacuna de melanoma empleada por Ud?

Dr. Mordoh: Estamos usando una vacuna de células enteras heterólogas de 3 líneas celulares irradiadas. Este tipo de vacunas tiene la propiedad de inducir inmunidad celular más que humoral. Hay vacunas con gangliósidos con efecto contrario (más inmunidad humoral que celular) induciendo anticuerpos de tipo IgM e IgG sugiriendo la conveniencia de asociar ambos tipos de vacunas.

Dr. Chacón: Dr. Bruno: ¿se debe emplear el interferón de mantenimiento en el tratamiento del mieloma múltiple en forma *standard*?

Dr. Bruno: En el caso de utilizar alkerana-deltisona el interferón debe ser considerado como droga de mantenimiento; pero actualmente dado el pésimo resultado final (la incurabilidad de los pacientes) con lo anterior, se trata de obtener máxima remisión con dosis altas de quimioterapia y trasplante de médula ósea.

Público: ¿Existe algún estudio de tipo experimental que demuestre si el sistema inmunológico actúa de igual forma en cualquier órgano o tejido del hombre?

J. Mordoh: Desconozco. En humanos los estudios son escasos porque en general las metástasis no son analizadas desde ese ángulo. Asimismo, se conoce muy poco sobre la evolución de los tumores en distintos tejidos, por ejemplo, la infiltración linfocitaria. Seguramente la reacción inmunológica debe ser distinta, dependiendo de la vascularización, del tipo de angiogénesis. En un trabajo de hace ya más de 20 años, el Dr. Prehn utilizando BCG intratumoral en melanomas, encontró muy buena respuesta en metástasis dérmicas y mala en subcutáneas.

Dr. Chacón: Una contestación indirecta a la misma pregunta está dada por los patrones metastásicos de diferentes tumores, o aun en un mismo tumor, que no responden exactamente a la circulación sanguínea o linfática o al tamaño de las arteriolas, sino a razones no bien conocidas. Así, el melanoma de coroides metastatiza selectivamente en hígado; la diseminación del cáncer de mama tiene patrones predominantes en ganglios, tejido celular subcutáneo y huesos en pacientes postmenopáusicas y receptores hormonales positivos, en cambio las pacientes jóvenes con receptores negativos presentan frecuentemente compromiso en hígado, pulmones y sistema nervioso central.

Dra. Pasqualini: Me sorprende el optimismo de los oncólogos pues el número de respuestas observadas con la inmunoterapia en clínica es realmente muy pobre y me pregunto si todo esto no es una especie de «optimismo visceral».

Dr. Chacón: Es cierto que el porcentaje de pacientes respondedores es muy bajo, 15 al 20% con bioterapia exclusivamente y 40 al 50% con quimioinmunoterapia para el caso de los melanomas, con beneficio no comprobado de la sobrevida en forma global. Sin embargo, son las remisiones importantes o aun completas con largas sobrevidas las que invitan a continuar en esta línea de investigación. Por otra parte, el paciente es partícipe de esas chances y en la mayoría de los casos acepta el tratamiento.

Dra. Pasqualini: De cualquier manera creo que prevalecen los «buenos deseos» sobre los resultados, los que son generalmente negativos.

Dr. Chacón: En la mayoría de los tumores los avances en términos de cura o mayor sobrevida han sido muy lentos, agregando pequeños porcentajes a lo previamente establecido. Sólo 1 de cada 5 pacientes accedía a la cura en 1955; hoy la relación es de 1 de cada 2. Coincido en que esto no es atribuible a la inmunoterapia, pero esperamos que la misma tenga algunos puntos a sumar.

Dr. Baldi: Quisiera enfatizar la necesidad de aplicar una estricta metodología científica antes de poder aceptar tratamientos no convencionales. En mi opinión, muchas veces se llevan a la práctica clínica métodos, drogas o formas terapéuticas que no han sido probadas debidamente en el laboratorio. Quizás tampoco nosotros lo podamos resolver pero el hecho de probar que en un ratón atómico, por ejemplo, una vacuna, un anticuerpo monoclonal, una interleukina, una linfoquina, tengan acción sólo significa que eso es cierto para ese ratón en esas condiciones. Ahora: ¿un ratón atómico es el mejor modelo? Seguramente no lo es. De modo que no hay que conformarse con una sola prueba de laboratorio, sino disponer de una serie de pruebas y eso lleva tiempo y nos tienen que dar a los investigadores básicos, el tiempo y los medios necesarios para poder hacer los experimentos, pues existe el riesgo de caer en experiencias que en este país y en otros países han sido lamentables.

Dr. Mordoh: Querría hacer un comentario con respecto a lo que dijo el Dr. Baldi. Yo creo que en este momento hay una especie de reevaluación, no sólo de la inmunoterapia, sino de los modelos experimentales a utilizar para sacar conclusiones válidas y esto es un tema controvertido. Durante muchísimo tiempo el *National Cancer Institute* (NCI) estuvo usando un panel de líneas celulares mientras los europeos usaban sistemas de evaluación más simples. El NCI ahora está cambiando: está buscando modelos más simples, más similares a los europeos. Yo creo que hacen falta modelos experimentales más adecuados. Creo que lo importante es saber si la droga que uno está usando es tóxica o no. Y en este sentido la FDA en EE.UU. ha cambiado por una ley del Presidente Clinton todo su régimen de evaluación de las drogas, haciéndola mucho más corta y expeditiva. De todas maneras tenemos que usar lo que hoy sabemos.