

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

COMBINACION DE CIRUGIA E INMUNOTERAPIA EN EL MANEJO DEL MELANOMA

EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA *

ARTURO BELTRÁN-ORTEGA, †¶ MARÍA TERESA RAMÍREZ-UGALDE ¶ y ARCELIA MORA-TISCAREÑO ¶

Se presentan 85 casos de pacientes de melanoma maligno; 73 enfermos con melanoma en etapa locorregional fueron tratados mediante cirugía e inmunoterapia coadyuvante con altas dosis de BCG. Doce pacientes con neoplasias diseminadas recibieron combinación de cirugía, radioterapia, quimioterapia y BCG. El periodo de observación ha sido de 6 a 42 meses. En etapa local de la enfermedad, 63 por ciento de los enfermos permanecen sin actividad tumoral. En 34 enfermos que mostraron metástasis ganglionares se obtuvieron curvas de supervivencia y recurrencia por medio del método actuarial y se compararon con las obtenidas de un grupo semejante de la UCLA, de Los Angeles, Cal., E.U.A. Los resultados obtenidos en los enfermos que recibieron BCG fueron mejores, tanto en esta serie como en la de la institución mencionada al comparárseles con un grupo control, lo que parece señalar un efecto benéfico del BCG. De los 12 enfermos con neoplasia diseminada, cinco se encuentran vivos y uno sin actividad tumoral. Se analizan las características de los 85 casos y se muestran los protocolos de manejo terapéutico.

El tratamiento quirúrgico radical es en la actualidad la terapéutica más eficaz en el control del melanoma en etapas local y locorregional, es decir, en lesiones que no se extiendan más allá del primer relevo ganglionar. Sin embargo, este tratamiento fracasa en un alto porcentaje de casos, sobre todo cuando la lesión primaria está ulcerada, mide más de 2 cm. o existen metástasis.

Lane¹ informó del control en 16 por ciento de los enfermos con lesiones no ulceradas mayores de 2 cm.

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 27 de julio de 1977. Realizado con donativos de la Fundación Gildred y de la Campaña Nacional contra el Cáncer.

† Académico numerario.

¶ Instituto Nacional de Cancerología.

Pack² y Oslen³ comunicaron sobrevividas de cinco años en 14 y 13 por ciento respectivamente de los enfermos que tuvieron invasión neoplásica ganglionar regional. La mortalidad es debida, en la mayoría de las ocasiones, a metástasis a distancia y excepcionalmente a invasión regional.

La aparición de actividad tumoral en 80 por ciento de los enfermos durante los 18 meses posteriores al tratamiento quirúrgico⁴ indica que en el momento de realizarse éste existían metástasis subclínicas en otras partes del organismo. Por tal motivo, solamente una terapéutica capaz de controlar o destruir las micrometástasis no extirpadas podría, teóricamente, mejorar su pronóstico.

Observaciones tanto clínicas como experimentales señalan un papel importante a factores inmunológicos en la evolución del melanoma.

La desaparición espontánea ocasional de esta neoplasia,^{5,6} a veces después de la administración de transfusiones sanguíneas de enfermos curados de melanoma,⁷ indican la presencia de mecanismos de defensa en el organismo de los enfermos capaces de controlar el crecimiento tumoral.

Con la demostración de la existencia de antígenos tumor-asociados en las células de esta neoplasia, se iniciaron ensayos de valorar la respuesta inmunológica celular y humoral en enfermos con este tumor.

Varios estudios han mostrado una deficiencia inmunológica en un alto porcentaje de enfermos. Utilizando dinitroclorobenceno (DNCB) para medir la respuesta inmunocelular, Morton⁸ encontró una reacción normal de hipersensibilidad cutánea retardada en los casos de enfermedad localizada o en etapa de regresión espontánea, mientras que los enfermos con diseminación neoplásica mostraron disminuida su reactividad inmunológica. Además, el título de anticuerpos antimelanoma se encontró más elevado en el suero de los enfermos con neoplasias localizadas al compararlos con los que tenían enfermedad generalizada; se manifiesta una correlación entre inmunocompetencia y buen pronóstico e inmunoincompetencia y mal pronóstico.

De las dos ramas del aparato inmune, la mediada por células, es decir, linfocitos "T" timodependientes, parece desempeñar un papel más importante que la rama humoral de anticuerpos en el control de tumores ya establecidos o en la prevención en el desarrollo de ellos.

Con objeto de restituir o aumentar la respuesta inmunológica, frecuentemente deprimida o abolida en los enfermos con melanomas, se iniciaron ensayos inmunoterapéuticos por medio de la administración de compuestos capaces de modificar la naturaleza y el grado de dicha respuesta. A estos compuestos se les ha denominado inmunomoduladores.

Entre el grupo de microorganismos con capacidad moduladora inmunológica ha sido el bacilo Calmette-Guérin (BCG) el que mayor atención experimental y clínica ha recibido.

El BCG es un potente compuesto capaz de aumentar la respuesta inmune a una amplia variedad de antígenos y estimular la respuesta del sistema reticuloendotelial. Si bien su mecanismo íntimo de acción se desconoce, su actividad antitumoral se ejerce probablemente a través de la estimulación inespecífica del sistema inmune.

Numerosos estudios han demostrado la efectividad del BCG en la prevención y tratamiento de neoplasias

en animales^{9,10} y humanos.^{11,12} La respuesta antitumoral ha sido dramática y definitiva cuando el BCG ha sido aplicado intratumoralmente en el tratamiento de lesiones cutáneas de melanoma.^{13,14}

Su empleo es razonable como una terapéutica sistémica coadyuvante en los casos de enfermedad locorregional que tienen mal pronóstico y en los que existen, en un alto porcentaje, micrometástasis subclínicas.

En razón de tal criterio, y con objeto de tratar de mejorar los resultados en el control tumoral de los enfermos que acuden al Instituto Nacional de Cancerología, en marzo de 1973 se inició un protocolo de manejo del melanoma mediante el tratamiento combinado de cirugía e inmunoterapia activa inespecífica con BCG para los casos de enfermedad locorregional, BCG sistémico en tumores diseminados e intratumoral en lesiones cutáneas múltiples.

El análisis crítico de la experiencia obtenida es el motivo de esta comunicación.

Material y métodos

Se incluyeron en este análisis los expedientes de enfermos de melanoma vistos entre marzo de 1973 a diciembre de 1976, que llenaron los siguientes requisitos:

- a) Tener comprobación histológica de melanoma. Los casos ocasionales diagnosticados como "compatibles con" no fueron incluidos.
- b) Haber recibido un mínimo de cuatro dosis de BCG.
- c) Haber sido tratados antes del 1o. de enero de 1977 con objeto de tener una observación mínima de seis meses.

Además de los estudios de rutina, se efectuaron exámenes de función hepática, valoración del aparato inmunocelular mediante pruebas cutáneas con derivado proteico purificado (PPD) y DNCB, conteo de rosetas "T" y dosificación de inmunoglobulinas, antes y después del tratamiento quirúrgico y posterior a la administración de cuatro dosis de BCG.

Los resultados iniciales de la valoración del aparato inmunocelular de esta serie de enfermos fueron comunicados por Mora,¹⁵ quien informó del mejor pronóstico de los pacientes que recuperaron su respuesta inmunocelular después de haber recibido BCG.

Para señalar el nivel de invasión en profundidad del tumor primario y apoyar la indicación de efectuar disección ganglionar regional, se utilizó la clasificación de Clark.¹⁶ En los casos de niveles I y II, es decir, que el tumor penetraba hasta la capa papilar,

Cuadro 1 Protocolo de manejo de enfermos con melanoma

Etapas iniciales (locorregional)

1. Exciisión amplia tridimensional
2. Niveles I y II de Clark. Protocolo BCG complementario
3. Niveles III, IV y V de Clark. Disección ganglionar locorregional, en continuidad, si factible. Protocolo BCG complementario

Etapas avanzadas (diseminado)

1. Lesiones cutáneas diseminadas. BCG intratumoral
2. Metástasis viscerales. Protocolo BCG

no se realizó extirpación ganglionar, ya que dicho autor prácticamente no encontró metástasis histológicas en tales casos. Se hizo disección ganglionar cuando el estudio histopatológico mostró invasión del espacio entre las capas papilar y reticular, o bien de la reticular e del tejido celular subcutáneo (niveles III, IV y V) y en los que el autor mencionado señala una frecuencia de metástasis histológicas entre 17 y 64 por ciento de los casos.

El protocolo de manejo general para el grupo de casos presentados se muestra en el cuadro 1.

Los enfermos fueron clasificados en tres grupos de acuerdo con la extensión clínica de la enfermedad (cuadro 2).

Las dosis de BCG se muestran en el cuadro 3. La frecuencia de aplicación varió de acuerdo con el grupo en el que quedó clasificado el enfermo.

El BCG* utilizado fue de la vacuna liofilizada de la cepa 1 331 del Statens Seruminstitut de Copenhague, preparada por el Instituto de Higiene de la Secretaría de Salubridad y Asistencia siguiendo las normas de la Organización Mundial de la Salud.¹⁷

Se utilizó la vía intradérmica, aplicando los 5 µg. diluidos en 1 cm. en tres o cuatro botones separados

* Donado por la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Cuadro 2 Clasificación de enfermos de acuerdo con el estadio clínico e histopatológico

I. Tumor primario localizado	Bordes y lecho libres No metástasis Invasión microscópica en borde quirúrgico
II. Tumor locorregional	Metástasis ganglionares regionales. (Primer relevo) a) Invasión micro y macroscópica en borde quirúrgico
III. Tumor avanzado	a') Nódulos cutáneos b) Metástasis a distancia b') Metástasis viscerales

Cuadro 3 Dosis de BCG por grupo

	3.91 × 10 ⁶ × mg. (5 mg.)
Grupo I	5 mg. cada dos semanas por dos dosis 5 mg. mensual por 12 meses 5 mg. cada 4 a 6 meses
Grupo II	5 mg. semanal por cuatro dosis 5 mg. mensual por 12 meses 5 mg. cada 4 a 6 meses
Grupo III	a, b y b' 5 mg. semanal por 8 dosis 5 mg. mensual por 12 meses 5 mg. cada 4 a 6 meses Intratumoral a' 3.91 × 10 ² por ml. De 5 a 15 ml. por sesión

por una distancia de 5 a 7 cm., en la piel de las regiones interescapulares y el tercio superior de muslos, respetando el área del tumor primario y sus regiones de drenaje.

Con frecuencia las aplicaciones hubieron de posponerse debido a intensas reacciones locales o generales.

Se observó a los enfermos cada semana durante los dos primeros meses y luego cada mes, registrando la reacción general y la local.

Los resultados parciales de las complicaciones han sido informados previamente;¹⁸ se presentaron a veces reacciones locales y generales que obligaron a posponer la siguiente aplicación de BCG.

El número de casos por analizar en esta comunicación es de 85.

De ellos, 44 fueron del sexo femenino y 41 del masculino.

La edad por decenios aparece en el cuadro 4.

La localización del tumor primario se muestra en el cuadro 5.

Fueron manejados previamente fuera de la institución 54 enfermos (63 por ciento); en la gran mayo-

Cuadro 4 Edad por decenios

Años	Número de casos
< 20	3
21 a 30	5
31 a 40	9
41 a 50	21 (mínima 15 años)
51 a 60	17 (máxima 83 años)
61 a 70	17
71 a 80	12
80	1
TOTAL	85

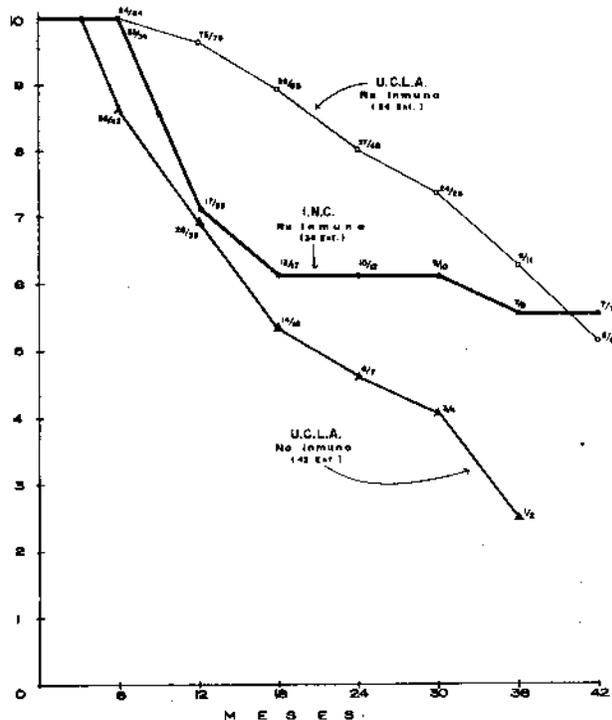
Cuadro 5 Localización del tumor primario

Cabeza y cuello	Piel	13
	Mucosa	7
Miembro inferior	Miembro pélvico	12
	Pie	29
Miembro superior		11
Tronco		13
TOTAL		85

ría de casos el tratamiento consistió en biopsia, drenaje, fulguración del tumor primario y en ocasiones la extirpación de un ganglio con fines diagnósticos. Sólo 31 (36 por ciento) no habían sido tratados antes de su ingreso al Instituto Nacional de Cancerología.

En 31 casos fue posible medir el tumor primario; en siete, el tamaño fue de 2 a 5 cm. y en 24, mayor de 5 cm.

Tomando en consideración el nivel de invasión del tumor primario, se practicaron 60 disecciones ganglionares, de las cuales 19 fueron continuas, es decir, extirpación en bloque del primario o del sitio del mismo en conjunto con el área linfoportadora y 41 discontinuas. Estas últimas fueron practicadas cuando no fue factible anatómicamente realizar la extirpación en conjunto del primario y los ganglios por la distancia y ubicación que mediaba entre los mismos.



1 Proporción de supervivida en melanomas con metástasis ganglionares.

Se encontraron metástasis histológicas en los ganglios de 34 (56 por ciento) disecciones y en 26 (33 por ciento) el informe fue negativo.

Control tumoral

Se analizan los resultados separando los casos en tres grupos de acuerdo con la extensión de la enfermedad.

El tiempo de control ha sido de 6 a 42 meses.

En el grupo I se encuentran 39 enfermos en los que la neoplasia estaba localizada, incluyendo los casos con disección ganglionar en los que el estudio histológico no mostró metástasis.

En este grupo, de seis pacientes manejados en el Instituto Nacional de Cancerología sin tratamiento previo, cinco se encuentran vivos sin evidencia de actividad, y uno murió a los 24 meses a causa de su tumor. Siete enfermos fueron tratados previamente a su ingreso al instituto. De éstos, tres están vivos sin tumor, uno se perdió a los 12 meses, sin actividad tumoral y tres murieron con diseminación neoplásica. De los 26 enfermos en quienes se efectuó disección ganglionar y en los que la pieza operatoria no mostró metástasis ganglionares, 18 se encuentran libres de actividad tumoral; siete han muerto, seis a causa de la enfermedad y uno por otras causas. Un enfermo que se perdió a los 30 meses, mostraba actividad. Sumando los subgrupos anteriores, en los cuales están incluidos casos manejados previamente fuera de la institución, primarios de mucosa y lesiones primarias avanzadas, pero que no mostraron metástasis histológicas, 26 de 39 (66 por ciento) se encuentran sin actividad tumoral, dos (5 por ciento) perdidos y 11 (28 por ciento) han muerto.

Se clasificaron en el grupo II (locorregional) 34 enfermos en quienes se encontraron metástasis histológicas ganglionares regionales, incluyendo aquellos en que la disección se efectuó con fines terapéuticos.

Los 34 casos son analizados por el método de tabla de vida,¹⁹ a modo de poder comparar los resultados obtenidos con una serie semejante^{20, 21} de la Universidad de California (UCLA) referente a mortalidad y control tumoral.

En la figura 1 se superpone la supervivida obtenida en los enfermos del INC con la de dos grupos tratados en la UCLA, uno con cirugía exclusivamente y otro que recibió BCG complementario.

En la figura 2 se muestra la proporción de enfermos controlados libres de actividad en el grupo tratado con cirugía y el tratado con cirugía e inmunoterapia, en la UCLA y en el INC.

Los números que se señalan con un quebrado, indican el número de enfermos vivos y libres de enfermedad en ambas gráficas sobre el número de enfermos

con riesgo de muerte y recurrencia, respectivamente, durante ese intervalo.

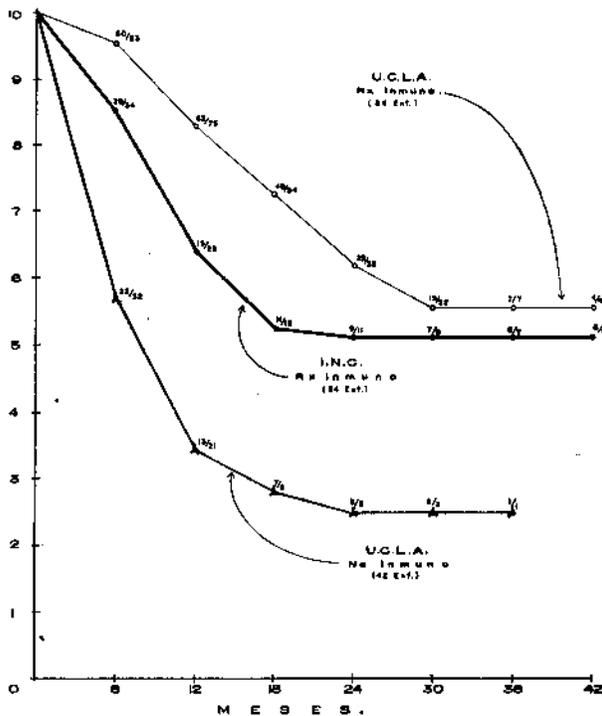
Es de notar que en las dos gráficas todos los puntos que representen al grupo tratado con inmunoterapia se encuentran por arriba de los puntos del grupo de control, señalando un posible efecto benéfico.

En 24 enfermos la disección ganglionar fue discontinua, debido a la imposibilidad anatómica de efectuar una disección en bloque.

En el cuadro 6 se analiza la supervivencia obtenida en este grupo de enfermos comparándola con los que se informan en una serie de Southwick.²² Debe hacerse notar que el grupo tratado en el INC recibió BCG complementario y que su análisis no es valorable estadísticamente por no tener 5 años bajo control.

El análisis detallado del grupo III será motivo de una comunicación futura.

La sobrevida actual de los doce enfermos de este grupo es la siguiente: siete han muerto con diseminación neoplásica, cuatro antes de seis meses y tres entre seis y doce meses; cuatro se encuentran vivos; dos a 18 y 12 meses y dos a seis meses después de haber sido tratados con combinación de cirugía, radioterapia, quimio e inmunoterapia. Una enferma con lesiones múltiples cutáneas, sin metástasis viscerales, se encuentra viva y sin actividad 42 meses después de haber sido tratada con BCG intratumoral.



2. Proporción de recurrencia en melanomas con metástasis ganglionares.

Cuadro 6 Comparación de resultados de disección discontinua con ganglios positivos

	Casos	NEA	V.A.	Muertos
Southwick (Chicago)*	9	0	0	9
Beltrán (INC)**	24	14	2	8

* Resultados a 5 años.

** BCG coadyuvante.

Tiempo de sobrevida en pacientes del I.N.C.

Meses	Vivos
42	5
24	2
12	3
6	6
	16

Discusión

La demostración de la existencia de una respuesta inmunológica al melanoma, indicada por la presencia de antígenos tumorales en los enfermos, despertó gran interés en la aplicación de métodos inmunoterapéuticos capaces de controlar la enfermedad.²³

Los mecanismos por los que el organismo puede reaccionar en contra de las células tumorales son: a través de anticuerpos, de macrófagos y de linfocitos citotóxicos.

Se ha demostrado aumento en la respuesta de dichos linfocitos *in vitro*, después de la aplicación de BCG.²⁴ Esta y otras propiedades del BCG fueron las razones para su utilización en los pacientes del INC.

En el análisis de resultados, es apreciable que el tratamiento combinado de cirugía e inmunoterapia parece haber mejorado el pronóstico de los enfermos tratados en el INC.

Se ha obtenido un buen control tumoral en los pacientes con neoplasias localizadas que no habían recibido tratamiento previo. El resultado es menos satisfactorio en los casos que fueron manejados previamente, así como en los enfermos a quienes se les practicó disección ganglionar debido a invasión neoplásica de la dermis profunda, y el estudio histopatológico no demostró metástasis ganglionares.

Los enfermos incluidos en el grupo II, con neoplasias locorregionales son aquellos en quienes teóricamente el tratamiento inmunológico sería de mayor beneficio, al ser factible el control de las metástasis subclínicas distantes presentes durante el tratamiento quirúrgico, y en los que el número de células tumorales podría ser menor de 10^5 . Los estudios de Mathé²⁵

demonstraron un efecto antitumoral efectivo del BCG, cuando el número de células neoplásicas fue menor de 10^6 . Esto parece confirmarse en los pacientes del grupo II.

Al no contar con un control doble ciego para comparación de resultados, se analizan las curvas de sobrevida y recurrencia obtenida en los enfermos del INC y de la UCLA que fueron tratados con cirugía y BCG y se comparan con las curvas del grupo control de dicha institución, en los enfermos que no recibieron inmunoterapia y fueron tratados exclusivamente con cirugía.

Hay que señalar que en la serie del INC se incluyen enfermos con lesiones primarias muy avanzadas en relación con los pacientes de otras instituciones, como son los del grupo control, el estudio de cuya comparación ya ha sido informado²⁶ en comunicación a la Academia Mexicana de Cirugía.

Las curvas de sobrevida y control tumoral de los pacientes del INC se encuentran por arriba de las del grupo control de la UCLA, lo que parece indicar un probable efecto terapéutico benéfico del BCG en el control de la enfermedad subclínica.

Es también evidente la sobrevida mayor obtenida hasta la fecha en los enfermos de esta serie, en relación con la informada por Southwick.

A pesar del tratamiento combinado y de la mejoría obtenida en el control tumoral, un número elevado de enfermos presentan recurrencia y mueren a causa de la enfermedad. Es necesario desarrollar nuevos enfoques terapéuticos orientados hacia la mejoría de los resultados obtenidos hasta el presente.

El doctor Arturo Beltrán Ortega recibió su título de médico cirujano en 1948, siendo el tema de su tesis profesional el de "Diagnóstico del carcinoma prostático y su relación con las fosfatasa". Inició su adiestramiento en oncología en el Hospital General de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y posteriormente en el Instituto Nacional de Cancerología, de 1949 a 1952. De 1953 a 1958, completó su adiestramiento en cirugía oncológica en los hospitales Memorial de Nueva York y Roswell Park Memorial de Buffalo, así como en otros hospitales de la Unión Americana. Es profesor de Introducción a la Clínica, con radicación en el Instituto Nacional de Cancerología, institución en la cual desempeña el cargo de Jefe de la División de Cirugía. Además de su intensa actividad en cirugía oncológica, tiene actualmente como línea de investigación la del uso de la vacuna BCG en el tratamiento de tumores malignos.

La Academia Nacional de Medicina lo recibió como miembro numerario el 12 de mayo de 1977.

REFERENCIAS

1. Lane, N.; Lattes, R., y Malm, J.: *Clinicopathological correlations in a series of 117 malignant melanomas of the skin of adults*. Cancer 11:1025, 1958.
2. Pack, G. T.; Gerber, D. M., y Scharnagel, I. M.: *End results in the treatment of malignant melanoma*. Ann. Surg. 136:905, 1952.
3. Oslen, G.: *The lymph nodes—form of treatment and results*. Act. Chirurg. Scand. Supl. 365:71, 1966.
4. Moore, G. E., y Gerner, R. E.: *Malignant melanoma*. Surg. Gyn. Obst. 2:427, 1971.
5. Summer, W. C., y Foraker, A. G.: *Spontaneous regression of human melanoma. Clinical and experimental studies*. Cancer 13:78, 1960.
6. Oslen, G.: *Untreated cases and spontaneous regression*. Act. Chirurg. Scand. Supl. 365:186, 1966.
7. Teimourian, B., y McCune, W. S.: *Surgical management of malignant melanoma*. Amer. J. Surg. 29:515, 1963.
8. Morton, D. L.; Eilber, F. R.; Malmgren, R. A., y Wood, W. C.: *Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma*. Surgery. 68:158, 1970.
9. Baldwin, R. W., y Pimm, M. V.: *B.C.G. immunotherapy of pulmonary growths for intravenously transferred rat tumor cells*. Brit. J. Cancer 27:48, 1973.
10. Lemonde, P.; Dubrevil, R., y Guindon, A.: *Stimulating influence of Bacillus Calmette Guérin on immunity to polyoma tumors and spontaneous leukemia*. J. Cancer Inst. 47:1013, 1971.
11. Gutterman, J. U.; Mavligit, G., y McBride, C.: *Active immunotherapy with B.C.G. for recurrent malignant melanoma*. Lancet 1:1208, 1973.
12. Sokal, J. E.; Aungst, C. W., y Snyderman, M.: *Prolongation of remission in stage I and II lymphoma by B.C.G. vaccination*. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 15:13, 1974.
13. Levy, N. L.; Seigler, H. F., y Shingleton, W.: *A multiphase immunotherapy regimen for human melanoma: Clinical and laboratory results*. Cancer 34:1548, 1974.
14. Morton, D. L.; Eilber, F. R., y Malmgren, R. A.: *Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma*. Surgery 68:158, 1970.
15. Mora, A., y Beltrán, A.: *Perfil inmunológico en pacientes con neoplasias malignas*. Rev. Inst. Nal. Cancerol. 25:776, 1974.
16. Clark, W. H.; From, L.; Bernardino, E. A., y Mihm, M. C.: *The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin*. Cancer Res. 29:705, 1969.
17. Montesinos, F. I.: *Estudio de algunos factores que intervienen en la preparación de la vacuna B.C.G. liofilizada en México*. Tesis, I.P.N. 1972.
18. Beltrán, A.; Mora, A., y Martínez, F. G.: *Tolerancia y complicaciones de inmunoterapia activa inespecífica con B.C.G. en enfermos con neoplasias malignas*. Rev. Inst. Nal. Cancerol. 25:771, 1974.
19. Bekson, J., y Gage, R. P.: *Calculation of survival rates for cancer*. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 25:279, 1950.
20. Eilber, F. R.; Morton, D. L.; Holmes, C. E.; Sparks, F. C., y Ramming, K. P.: *Adjuvant immunotherapy with B.C.G. in treatment of regional-lymph node metastases from malignant melanoma*. New Engl. J. Med. 294:237, 1976.
21. Morton, D. L.; Eilber, F. R.; Holmes, C. E.; Sparks, F. C., y Ramming, K. P.: *B.C.G. immunotherapy as a systemic adjuvant to surgery in malignant melanoma*. Symp. on Immunotherapy in Malignant Disease. Med. Clin. North Amer. 60:431, 1976.
22. Southwick, H. W.: *Malignant melanoma. Role of node dissection reappraised*. Cancer 37:202, 1976.
23. Jamieson, C. W., y Wallace, J. H.: *Cytostasis of mouse and human monolayer cell cultures by normal unstimulated lymphocytes*. J. Immunol. 7:105, 1970.
24. Gutterman, J. U.; Mavligit, G. M., y McBride, C. M.: *Active Immunotherapy with B.C.G. for recurrent malignant melanoma*. Lancet 1:1208, 1973.
25. Mathé, G.; Amiel, J. L.; Schwarzenberg, L.; Schneider, M.; Berumen, L., y Jasmin, C.: *Inmunología: vía de acceso al tratamiento del cáncer*. GAC. Méd. Méx. 101:707, 1971.
26. Beltrán, A.; Ramírez, M., y Martínez, F. M.: *Tratamiento del melanoma en etapas locoregionales*. En prensa.

GUILLERMO CARVAJAL *

El trabajo que hemos escuchado representa un esfuerzo muy loable e importante en nuestro medio, realizado por el grupo que encabeza el doctor Arturo Beltrán Ortega, en el Instituto Nacional de Cancerología. Es loable, porque pretende —y consigue— mejorar el pronóstico en esta neoplasia, que si bien es cierto algunas veces tiene un curso impredecible, en 80 por ciento de los casos presenta recurrencias o metástasis dentro de los 18 meses siguientes al tratamiento inicial. Es importante porque es el primer trabajo realizado en México con una casuística considerable, utilizando la inmunoterapia con BCG.

Las complicaciones locales provocadas por esta vacuna, que van desde ulceración, induración y prurito, hasta linfadenopatía regional, se acompañan por complicaciones orgánicas generales que van desde escalofríos y fiebre, pasando por náuseas, mialgias, artralgias, hepatitis, infección micobacteriana progresiva, eritema nudoso, uveítis, trombocitopenia, anafilaxia, choque tuberculínico y aun muerte, no se presentaron en los pacientes del doctor Beltrán. Esto puede ser debido a la vía de administración, a que la mayoría de los pacientes con melanoma (excepto en los casos diseminados) no presentan inmunodepresión y a que, en general, los pacientes con buen estado inmunológico, tanto celular como humoral, responden mejor a la inmunoterapia. Además, como han demostrado Hanna y Bucanna,¹ el BCG y las células de melanoma humano poseen componentes antigénicos comunes, determinados con anticuerpos específicos contra el BCG, obtenidos en cobayos y usando inmunoelectromicroscopía. Esta observación también fue apoyada por una prueba de citotoxicidad del suero inmune dependiente del complemento. De acuerdo con lo anterior, la profilaxia, o la terapéutica mediante BCG que ha sido considerada una estimulación inmune inespecífica, al menos para el melanoma puede ser específica, además del efecto estimulante probado, sobre el sistema reticuloendotelial.

Permítaseme comentar brevemente un trabajo reciente de Seigler y su grupo de la Universidad de Duke,² sobre "transferencia adoptiva e inmunización activa específica de pacientes con melanoma maligno", en que utilizó dos grupos de pacientes. El primero con 149 casos, fue sometido a cuatro etapas de tratamiento. En la primera, después de la evaluación inmunológica se les sensibilizó con BCG. En la segunda etapa se dieron refuerzos con BCG cutáneo, subcutáneo o a metástasis ganglionares. En la tercera etapa se tomaron 5×10^6 linfocitos autólogos y se colocaron durante 48-72 horas sobre células tumorales autólogas o alogénicas, readministrándolas intravenosamente; esta etapa tenía por objeto demostrar la eficacia de la transferencia adoptiva de la inmunidad mediada por células. La cuarta etapa consistió en la vacunación con un inóculo subcutáneo o intratumoral de células autóctonas irradiadas (10 000 r) después de tratarlas con neuraminidasa, para aumentar la inmunidad contra el tumor. En el grupo II, con 120 pacientes, sólo se utilizó inmunización activa cada 4-6 semanas con $2.5 \times$

10⁷ células de melanoma tratadas con neuraminidasa e irradiadas (10 000 r), usando el BCG como coadyuvante. Los resultados obtenidos no difirieron en función de la localización del tumor primario por cualquiera de los dos regímenes terapéuticos. Del grupo I, 13 por ciento de los pacientes no han tenido metástasis y tampoco recurrencia, comparados con 48 por ciento de los pacientes del grupo II. De los pacientes del grupo I a los que les fueron extirpadas quirúrgicamente sus metástasis y que fueron tratados con inmunoterapia subsecuentemente, 25 por ciento tuvieron recurrencia, comparado con 9 por ciento de la población del grupo II. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentaron progresión de su enfermedad en el régimen multifásico, mientras que sólo 12 por ciento progresaron con la hiperinmunización activa. Hasta junio de 1975, de los 149 pacientes del grupo I, 109 estaban vivos (63 por ciento); en el grupo II, de los 120 pacientes acumulados hasta junio de 1975, la sobrevida era de 95 por ciento. Finalmente, de los 269 pacientes de ambos grupos, habían muerto 61 (23 por ciento) y vivían 67 por ciento. Debe mencionarse, sin embargo, que sólo un número pequeño de pacientes han tenido remisión de lesiones metastásicas, lo que indica la falta de eficacia de cualquiera de los dos regímenes para lograr la destrucción de éstas.

También se observó la ineficacia de ambos regímenes en 48 de los pacientes, que tuvieron enfermedad progresiva durante el tratamiento. Es claro que los diferentes parámetros del sistema inmune pueden actuar antagonística, sinérgica o independientemente uno de otro. Cuando se comprendan mejor los mecanismos inmunológicos involucrados en el huésped con tumor, será realmente posible manipular el sistema.

El propósito de resumir el trabajo anterior es el de sugerir al doctor Beltrán la posibilidad de emplear al BCG con un antígeno derivado del melanoma, con el deseo de que sus resultados sean todavía mejores. El es uno de los oncólogos más distinguidos de nuestro medio, con inquietudes intelectuales que lo han llevado a explorar nuevos procedimientos terapéuticos en el cáncer. En el trabajo que comento se comunica acerca de uno de ellos, pero estoy seguro de que en un futuro cercano nos presentará sus experiencias en otras áreas de la oncología. Antes de terminar, quiero felicitarlo muy calurosamente por su trabajo y darle la más cordial bienvenida a esta centenaria academia. Sé que sus experiencias habrán de enriquecer el acervo del conocimiento médico de la membresía, así como está contribuyendo a la superación de la oncología mexicana.

Quisiera terminar con las siguientes palabras, de un hombre excepcional: "... Hace unos cuantos años Borrel subrayó que el reconocimiento de la inmunidad natural representaba la clave del problema del cáncer. Esta es también mi opinión, pero estoy convencido que la inmunidad natural no depende de la presencia de anticuerpos, sino que está condicionada por fuerzas puramente celulares."

"... Pero caballeros, no queremos vislumbrar el futuro con pesimismo. Si podemos proteger algunos animales experimentales en forma sencilla y segura contra la infección con material tumoral de virulencia colosal, entonces, seguramente existe la posibilidad de lograr lo mismo en un ser humano. Cuanto más profundamente penetremos en el mecanismo de los experimentos en animales, mayores serán las posibilidades de promover después la terapéutica de la enfermedad en el humano. Para el arte médico se aplica la frase: *Natura artis magistra.*"

* Académico numerario. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional.

Lo anterior fue dicho en una conferencia dictada el 1º de junio de 1908 en la Universidad de Amsterdam por Paul Ehrlich.³

REFERENCIAS

1. Hanna, E., y Bucanna, E.: *Possible mechanisms of B.C.G. immunotherapy: tumor-specific immunity and cross-reacting an-*

tigens of B.C.G. and tumor cell surface. En: *Neoplasm immunity: theory and application.* Crispen, R. G. (Ed.). Chicago, Adams. 1974.

2. Seigler, H. F.; Buckley, C. E.; Sheppard, L. B.; Horne, B. J., y Shingleton, W. W.: *Adoptive transfer and specific active immunization of patients with malignant melanoma.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 277:522, 1976.

3. Himmelweil, F. (Ed.): *Collected papers of Paul Ehrlich.* Nueva York, Pergamon Press. 1957, p. 561.

XIX Jornadas Médicas Nacionales

de la Academia Nacional
de Medicina

Morelia, del 18 al 21 de enero de 1978