

Melanoma maligno

Quimioterapia sistémica

AGUSTIN E. D'AURIA *

Desde el advenimiento de los quimioterápicos, se intentó utilizarlos en el tratamiento del melanoma. Los destinatarios de tales tratamientos fueron en general pacientes en etapas finales de diseminación, donde todo otro tipo de tratamiento era aprobadamente inútil.

Se comprobó que, a diferencia de la quimioterapia regional, la quimioterapia sistémica daba muy pobres resultados contra el melanoma. Contadas fueron las remisiones objetivas obtenidas, pese a haberse utilizado múltiples drogas, que se citan a título informativo: Alkerán (1-fenil alanin-mostaza); meta fenil-alanin-mostaza; mitramicina; Actinomicina D; Endoxán; Thio-tepa; Clorambucil; 5-Fluor Uracilo; Vincristina; Hidroxiurea.

Con tal motivo, la O.M.S. a través de su Centro de Referencia Internacional para el melanoma, está realizando un estudio donde se usan cinco quimioterápicos que en algunos casos han mostrado cierto efecto sobre los melanomas: BCNU (bis-cloretil-nitroso-urea); DTIC; Vincristina; Hidroxiurea; Actinomicina D. Se han hecho cuatro pautas, realizando combinaciones de los medicamentos entre sí; el DTIC aparece no obstante en todas las pautas. Los resultados obtenidos en 238 casos (hasta junio de 1973) indican que las distintas combinaciones son igualmente efectivas, y que *la quimioterapia combinada no es más efectiva que la DTIC sola.*

Surge de este estudio que por el momento la DTIC [5 (3,3 dimetil-1 triazeno) imidazol carboxamida] también llamada Imidazol-carboxamida, DIC, IMCA, NSC-45388, parece ser el agente más específico produciendo un porcentaje de respuesta del 20 % (1). Esta droga tiene un mecanismo de acción todavía no dilucidado. Su toxicidad, que se hace ostensible a nivel de la médula ósea y del tracto gastrointestinal, es reversible en todos los casos. Aun cuando se han utilizado varias dosis de la droga, usamos la de 200 mg. por metro cuadrado intravenosa, repitiendo la misma dosis durante 5 días consecutivos; un nuevo curso de la droga se realiza a las 4 semanas. Con esta dosis se ha visto que menos del 10 % de los pacientes desarrollará leucopenia inferior a 3.000 leucocitos por mm^3 y trombocitopenia inferior a 100.000 plaquetas por mm^3 ; el nadir se ha visto generalmente en la 3ª semana después de la primera dosis. El DTIC parece no producir depresión inmunitaria, aunque Nathanson (2) sugiere que puede inhibir la sín-

tesis de antígenos asociados al tumor y la inmunosensibilidad a esos antígenos mediada por los linfocitos.

Estamos realizando un ensayo de quimioterapia "profiláctica" postoperatoria. Se trata de pacientes con ganglios positivos, que han sido sometidos a operaciones quirúrgicas radicales. El pronóstico en tales casos es sombrío, justificando la realización de procedimientos experimentales. Dado que se piensa que la cirugía debe haber dejado muy poco tejido neoplásico, la quimioterapia parecería ser el arma que debiera tener mejores posibilidades de éxito. Los pacientes se dividen al azar en un grupo testigo, que no se trata, y otro al que se le administran las siguientes drogas:

BCNU: 100 mg/m^2 , I/V, el 1er. día.

DTIC: 100 mg/m^2 , I/V, del día 1º al 5º inclusive.

Vincristina: 1,4 mg/m^2 I/V, los días 1º y 15.

Esta pauta de administración de drogas se repite cada 8 semanas durante un lapso de 2 años.

Este ensayo está coordinado con 11 laboratorios clínicos de otros 8 países donde se administran a pacientes similares las mismas drogas. No se puede especificar todavía los resultados de esta investigación, necesitando-se tiempo para completarla.

La O.M.S. ha iniciado este año otro estudio, el de la inmunoterapia "profiláctica" como complemento de la cirugía radical en los casos de melanomas con metástasis en los ganglios linfáticos, utilizando el B.C.G. del Instituto Pasteur de París. Un grupo de pacientes recibirá inmunoterapia sola y otro inmunoterapia más quimioterapia. El uso de la inmunoterapia como arma complementaria parecería en principio más justificado que la quimioterapia pura.

RESUMEN

A diferencia de la quimioterapia regional, la quimioterapia sistémica tiene pocos resultados evidentes en el tratamiento del melanoma maligno. Se le reserva para los casos de melanoma diseminado. Se han utilizado múltiples drogas, pero escasos han sido los resultados objetivos. La droga que mejores remisiones ha determinado ha sido el DTIC o imidazolcarboxamida. La suministramos a la dosis de 200 mg/m^2 intravenosa durante 5 días consecutivos.

Se están realizando investigaciones clínicas sobre el uso de la quimioterapia profiláctica en pacientes con ganglios positivos, así como el uso de inmunoterapia en tales situaciones. Tales investigaciones, realizadas con el apoyo de la O.M.S., necesitan tiempo antes de coleccionar los datos que informen sobre su efectividad.

Trabajo de la Clínica Quirúrgica "B", Prof. Jorge Pradines.

* Docente adscripto de Clínica Quirúrgica.

RÉSUMÉ

La chimiothérapie systémique, contrairement à la chimiothérapie régionale, ne donne que des résultats peu concluants dans le traitement du mélanome malin. Elle est réservée au cas de mélanome diffus. Divers médicaments ont été utilisés mais rares sont les résultats objectifs. Le médicament qui a donné les meilleures rémissions a été le DTIC ou imidazole carboxamide, administré à la dose de 200 mgs/m² intraveineuse pendant cinq jours consécutifs.

Des recherches cliniques sur l'emploi de la chimiothérapie prophylactique chez des patients avec des ganglions positifs sont en cours, de même que sur l'emploi de l'immunothérapie dans les mêmes cas. Ces recherches entreprises avec l'appui de l'O.M.S. demandent du temps avant que les données recueillies permettent d'apprécier la valeur pratique des résultats.

SUMMARY

Systemic chemotherapy has shown to be of little usefulness in the treatment of malignant melanoma.

Its use has been confined to cases of disseminated disease. Many drugs have been tried, but objective remissions have been scarce. The best drug until the present time has been DTIC or imidazole-carboxamide. In our hands it is given at a dosis of 200 mgm per square meter, five days in a row.

Clinical investigations are being performed on prophylactic chemotherapy in patients with positive lymph nodes. Prophylactic immunotherapy is also studied in the same type of patients. These investigations are sponsored by the W.H.O. Time is needed to appraise the results of these experiences.

BIBLIOGRAFIA

1. International Group for the Clinical Study of Melanoma: Results of Trial N° 2. Proceedings of the Scientific Meeting, Oslo, 13-16 junio 1973.
2. NATHANSON, J.; JEHN, V.; SCHWARTZ, R. J. Disappearance of a tumor-associated antigen in malignant melanoma after imidazole-carboxamide therapy. *Cancer*, 27: 411, 1971.