

Aspectos inmunológicos del melanoma

IGNACIO M. MUSE * y JULIO C. PRIARIO **

La concepción actual sobre la patología neoplásica ha superado el concepto simple de ver al tumor como un crecimiento patológico autónomo de un determinado tejido. Hoy se concibe la patología tumoral en el marco de una relación dinámica entre huésped y tumor. Se conocen así los parámetros cinéticos propios de cada sistema huésped-tumor y se pueden definir las características del crecimiento tumoral (9) en función de elementos cuantitativos que incluyen el tiempo de duplicación del tumor, el tiempo de ciclo celular, el porcentaje de pérdida, etc. Estos están a su vez condicionados: a) por la peculiar biología de cada tumor, b) por el medio orgánico en que se desarrolla, en particular el factor nutricional vascular, c) por las influencias que sobre el tumor ejerce el huésped. Son estas últimas las que comienzan a develarse y abren un camino promisor en el posible control de las neoformaciones malignas. Se deben citar entre ellas a los factores hormonales sistémicos, los factores humorales locales y los factores inmunológicos.

Con esta postura frente a la patología oncológica, los aspectos inmunológicos del melanoma se inscriben dentro del campo cada vez más amplio de los aspectos inmunológicos del cáncer en general (16, 19).

Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Clínica Quirúrgica "B". Seccional de Oncología.

Adjunto de Clínica de Endocrinología y Metabolismo.

Profesor Adjunto de Cirugía.

El sistema inmunológico, complejo y extendido en toda la economía, es visto ante todo como un sistema homeostático más, éste tendiente a mantener la identidad estructural del organismo. De ello, el concepto de inmunovigilancia (1) se desprende naturalmente como una función destinada a eliminar aquellos grupos o clonas celulares, que por las más variadas causas, se aparten de la estructura normal y porten antígenos distintos de los de los tejidos normales.

Es precisamente el melanoma uno de los tumores más estudiados desde el ángulo inmunológico. El interés por estos aspectos se ha evocado partiendo de múltiples observaciones clínicas, que hablan en su conjunto a favor de un comportamiento biológico peculiar de estos tumores. Citaremos únicamente dos tipos de observaciones. Por un lado la clásica revisión de Everson (5) sobre remisiones espontáneas en los tumores malignos muestra que sobre más de un centenar de observaciones, el 50 % de las mismas corresponden a melanomas junto con coriocarcinomas, nefroblastomas y neuroblastomas.

Por otro lado los trabajos actuales (4), entre los que se deben citar en nuestro medio el de Dighiero y col. (3), concuerdan en que en los pacientes portadores de melanomas, la indemnidad de la respuesta inmunológica celular inespecífica, testada por el dinitroclorobenceno, se correlaciona con un mejor pronóstico.

Desde 1943 (8) la investigación inmunológica básica ha sido capaz de demostrar inequívocamente la existencia de antígenos tumorales es-

pecíficos (A.T.E.), distintos de los antígenos de histocompatibilidad, en varios modelos animales experimentales. Esto se ha confirmado para tumores inducidos por virus, agentes químicos o de aparición espontánea.

En lo referente a la existencia de A.T.E. en tumores humanos espontáneos, es durante la pasada década y sobre todo en lo que va de ésta que se ha avanzado notablemente. Gracias al empleo de técnicas de testado cutáneo específico (6), inmunofluorescencia (7, 17), citotoxicidad (14) e inhibición de la formación de colonias tumorales in vitro (10), se ha demostrado la existencia de A.T.E. en los melanomas. Existen hoy pruebas convincentes para suponer incluso la existencia de un antígeno común a todos los melanomas, —antígeno específico de tipo tumoral— (13), con su enorme importancia futura, en lo relacionado con el diagnóstico y el eventual tratamiento. La investigación actual se orienta, en el campo de la bioquímica, a la extracción y purificación de estos antígenos, de naturaleza glucoproteica (20).

En lo vinculado a la respuesta inmunológica del huésped frente a su propio tumor debemos señalar que es un hecho bien demostrado, en modelos experimentales animales, la existencia de anticuerpos específicos y/o células linfoides sensibilizadas contra los A.T.E. Precisamente en el caso de pacientes portadores de melanomas es posible, aplicando técnicas inmunológicas especiales, demostrar la existencia de tal respuesta a mediación humoral y/o celular (7, 10).

Queda demostrada así la existencia, para el melanoma en particular, de los dos protagonistas fundamentales del fenómeno inmunológico, los antígenos tumorales y la reacción celular y/o humoral frente a ellos. La puesta en escena de los mismos nos conduce a la reacción antígeno-anticuerpo y sus consecuencias.

El fenómeno más aparente del conflicto inmunológico lo constituye el rechazo específico del injerto tumoral, sea aquél espontáneo o condicionado por inmunoterapia adecuada. Esto es fácilmente observable y reproducible experimentalmente en cepas animales isogénicas y se podría decir que en términos generales el rechazo tumoral es la expresión de una reacción de tipo de hipersensibilidad retardada, es decir a mediación fundamentalmente celular linfocitaria, en todo igual al rechazo de un tejido normal de la misma especie, pero sin identidad genética (alloinjerto).

Otra traducción del mismo fenómeno inmunológico básico, la reacción antígeno-anticuerpo, lo constituye la facilitación del crecimiento tumoral. Este aspecto, aparentemente paradójal, reviste un enorme interés dado su indudable existencia experimental y humana (11), y de ello sus implicancias desfavorables sobre el control inmunológico del crecimiento tumoral. Su existencia obedecería a la presencia en el suero de "factores bloqueantes", hoy demostrados anticuerpos o complejos antígeno-anticuerpo, que al unirse a los A.T.E. los enmascaran e impiden el reconocimiento y rechazo del tumor por el sistema inmunológico celular.

En el melanoma y otros tumores humanos se han demostrado factores bloqueantes séricos en pacientes portadores de tumores en crecimiento

y se han podido evidenciar sus variaciones en función del curso evolutivo y del tratamiento instituido (11) (resección quirúrgica, recidiva, inmunoterapia).

El último aspecto que queremos analizar es el posible rol de la inmunoterapia en el tratamiento del melanoma. Dado el fundamento científico indiscutible que surge de la existencia de A.T.E. en los melanomas y la existencia de respuesta espontánea frente a los mismos, se ha pensado en esta vía como un recurso más, complementario, dentro del plan de tratamiento del melanoma.

La inmunoterapia, de efectividad sin duda probada en condiciones experimentales precisas (15), en el plano práctico humano es aún tema de gran controversia.

Conceptualmente la inmunoterapia en el melanoma puede ser: pasiva, adoptiva, activa, y aún local.

La inmunoterapia pasiva se efectúa, con resultados variables, transfundiendo a pacientes portadores de melanomas malignos, el suero o las inmunoglobulinas de pacientes portadores de melanomas en remisión o de voluntarios inmunizados activamente.

La inmunoterapia adoptiva consiste en transfundir, según el mismo modelo, linfocitos circulantes en vez de suero. Se logran resultados inconstantes y en todos los casos transitorios dado que la diferencia antigénica entre los linfocitos del donante y del receptor determina a breve plazo el rechazo de aquellos (2).

La inmunoterapia activa específica consiste en "vacunar" al paciente con células tumorales irradiadas o extractos tumorales (12). Es necesario señalar que esta modalidad de inmunoterapia del melanoma y de otros tumores sólidos es la que más frecuentemente desencadena el fenómeno adverso de la facilitación del crecimiento tumoral.

La inmunoterapia activa inespecífica, la más ampliamente empleada, consiste en estimular inespecíficamente la respuesta inmunológica celular del paciente, valiéndose para ello del uso de inmunoadyuvantes tales como el B.C.G., el *Cornebacterium Parvum*, nucleótidos sintéticos, etc. Los resultados son variables según los autores y se podrían citar desde los más rotundos fracasos y detractores hasta los más alentadores éxitos y acérrimos defensores.

En nuestro medio la experiencia en este aspecto es aún limitada y los equipos que trabajan no han llegado a resultados definitivos (18).

Finalmente, la inmunoterapia local consiste en inmunizar al paciente portador de un melanoma con B.C.G. o con dinitroclorobenceno y una vez lograda una fuerte reacción celular retardada, inyectar el mismo antígeno sensibilizante intra tumoral. Con este procedimiento se pueden lograr remisiones importantes en los nódulos inyectados y eventualmente el mismo efecto sobre metástasis a distancia.

Como concepto general, la inmunoterapia de los cánceres y del melanoma en particular, se debe considerar como una vía promisor, complementaria de los métodos convencionales, pero aún en vía de investigación.

Por el momento la conducta frente al melanoma maligno debe ser su diagnóstico precoz y su tratamiento quirúrgico radical.

La inmunoterapia debe considerarse en etapa experimental y como tal será manejada únicamente en ensayos planificados científicamente, por equipos capacitados especialmente en este problema y capaces de controlar dinámicamente el estado inmunitario del paciente. Solo así se podrá indicar racionalmente la mejor inmunoterapia para cada paciente, se podrán detectar oportunamente la existencia de factores séricos bloqueantes con sus potenciales efectos negativos, y finalmente, se podrán obtener resultados factibles de análisis estadístico, que permitan confirmar o rechazar las esperanzas que hoy despierta esta vía de investigación y tratamiento de los procesos malignos.

RESUMEN

Con una nueva perspectiva de la patología neoplásica, se enfoca la relación huésped-tumor como un equilibrio dinámico, con influencias mutuas.

Se jerarquizan los elementos inmunológicos en relación al melanoma, destacándose la identificación de antígenos tumorales específicos y la existencia de respuesta celular y/o humoral, del huésped, frente a los mismos.

Se señalan las posibilidades de la inmunoterapia, en sus distintas formas, como tratamiento complementario, enfatizándose que este nuevo procedimiento se encuentra aún en etapa experimental. Por lo anterior se postula que su manejo debe hacerse en condiciones muy bien definidas en lo referente a selección de pacientes, equipo técnico y posibilidades de control y evaluación.

RÉSUMÉ

La relation hôte-tumeur est envisagée dans une nouvelle perspective de la pathologie néoplasique, en tant qu'équilibre dynamique avec influences réciproques.

L'auteur met en relief les éléments immunologiques par rapport au mélanome, en particulier l'identification d'antigènes tumoraux spécifiques et l'existence d'une réponse cellulaire et/ou humorale de l'hôte face à ces éléments.

Il signale les possibilités de l'immunothérapie, sous ses différentes formes, en tant que traitement complémentaire, mais souligne le fait que cette nouvelle méthode est encore au stade expérimental. Il en conclut qu'elle doit être appliquée dans des conditions très bien définies pour ce qui est du choix des patients, de l'équipe de techniciens et des possibilités de contrôle et d'évaluation.

SUMMARY

In a new perspective of neoplastic pathology, the relationship of host-tumor is considered as a dynamic and mutually beneficial equilibrium.

The immunological elements gain recognition as regards melanoma, it being worthy of mention the identification of specific tumor antigen, as well as the cellular and/or humoral response of the host to them.

The possibilities of different forms of immunotherapy are mentioned as complementary treatment, emphasizing, however, the fact that this new method is still in experimental stage. Consequently, it is recommended that applications be made only on the basis

of very specific conditions, and circumscribed to carefully chose patients, counting on adequate technical assistance and possibility of control and evaluation.

BIBLIOGRAFIA

- BURNET, F. M. Immunological surveillance in neoplasia. *Transplant. Rev.*, 7: 3, 1971.
- CURTIS, J. E. Adoptive immunotherapy in the treatment of advanced malignant melanoma. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 12: 52, 1971.
- DIGHIERO, G., LASSUS, M., LIMA, F., MARTINEZ, G. y PRIARIO, J. Inmunidad celular en los pacientes cancerosos. *Cir. Urug.*, 44: 172, 1974.
- EILBER, F. R. and MORTON, D. L. Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery. *Cancer*, 25: 362, 1970.
- EVERSON, T. C. Spontaneous regression of cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 114: 721, 1964.
- FASS, L., HERBERMAN, R., ZIEGLER, J. and KIRYABWIRE, J. Cutaneous hypersensitivity reactions to autologous extracts of malignant melanoma cells. *Lancet*, 1: 116, 1970.
- FOSSATI, G., COLNAGHI, M. and PORTA, G. Cellular and humoral immunity against human malignant melanoma. *Int. J. Cancer*, 8: 344, 1971.
- GROSS, L. Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line. *Cancer Res.*, 3: 326, 1943.
- HAGEMANN, R. F. and SCHIFFER, L. M. Cell kinetic analysis of a human melanoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 47: 519, 1971.
- HELLSTROM, I., HELSTROM, K., SJOGREN, H. WARNER, G. A. Demonstration of cell-mediated immunity to human neoplasms of various histological types. *Int. J. Cancer*, 7: 1, 1971.
- HELLSTROM, I., SJOGREN, H. O., WARNER, G. and HELSTROM, K. Blocking of cell-mediated tumor immunity by sera from patients with growing neoplasms. *Int. J. Cancer*, 7: 226, 1971.
- HUGHES, L. E., KEARNEY, R. and TULLY, M. A study in clinical immunotherapy. *Cancer*, 26: 269, 1970.
- JEHN, W., NATHANSON, L., SCHWARTZ, R. S. and SKINNER, M. In vitro lymphocyte stimulation by soluble antigen from malignant melanoma. *N. Engl. J. Med.*, 283: 329, 1970.
- LEWIS, M. G. Possible immunological factors in human malignant melanoma in Uganda. *Lancet*, 2: 921, 1967.
- MATHE, G., POUILLART, P. and LAPEYRAQUE, F. Active immunotherapy of 1210 leukaemia applied after the grsft of tumour cell. *J. Cancer*, 23: 814, 1969.
- MORTON, D. L. Immunotherapy of cancer. Present status and future potential. *Cancer*, 30: 1647, 1972.
- MORTON, D. L., MALMGREN, R., HOLMES, E. and KETCHAM, A. S. Demonstration of antibodies against human malignant melanoma by immunofluorescence. *Surgery*, 64: 233, 1968.
- PRIARIO, J. y col. Grupo de tratamiento de melanomas. *Hospital de Clínicas*. Montevideo. (Comunicación personal).
- SOPHOCLES, A. M. and NADLER, S. H. Immunologic aspects of cancer. *Surg. Gynec. Obstet.*, 133: 321, 1971.
- VIZA, D., DAVIES, D. and HARRIS, R. Solubilization and partial purification of human leukemic specific antigens. *Nature*, 227: 1249, 1970.