

**REEVALUACION DE LA  
INMUNOLOGIA TUMORAL**

Simposio Internacional  
Academia Nacional de Medicina  
Buenos Aires, 27 agosto 1996

MEDICINA (Buenos Aires) 1996; 56: 85-88

**DEBATE: Reevaluación de la inmunoterapia del cáncer**

**MELANOMA: MODELO Y OPORTUNIDADES PARA LA INTERVENCION INMUNOLOGICA**

**JOSE MORDOH**

*Instituto de Investigaciones Bioquímicas; Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires*

Esta conferencia bien podría llamarse «*No preguntemos qué puede hacer el sistema inmune por nosotros. Más bien preguntemos qué podemos hacer nosotros por el sistema inmune*». Dentro de su inmensa complejidad, existen dos factores fundamentales para que el sistema inmunológico pueda cumplir adecuadamente su función: tiempo y cantidad. Cuando cualquiera de estos dos factores son insuficientes el sistema inmune colapsa. Y este colapso podría llevarnos a extraer conclusiones inadecuadas sobre la utilidad del mismo. En realidad, adelantos médicos fundamentales se han basado en «Hacer algo por el sistema inmune». Pensemos en la primera vacunación documentada, realizada por E. Jenner contra la viruela en 1798, y que culminó con la erradicación de esta enfermedad en 1980. Acaso, y a la luz de nuestros conocimientos actuales, ¿dicha vacunación y las múltiples que le siguieron contra otros agentes infecciosos no han tratado de «ganar tiempo» para que cuando el sistema inmune se enfrente con el real patógeno pueda responder en «tiempo y cantidad» adecuados? O acaso ¿el descubrimiento de la penicilina por Fleming, Florey y Chain en 1940, que revolucionó la terapia médica, y los antibióticos que le siguieron, no abrieron el camino a agentes que permiten «ayudar» al sistema inmune contra diversos agentes infecciosos, reduciendo su número hasta que sean manejables por el mismo?

Y para los que, en base a estos antecedentes, pudieran suponer que el sistema inmune no posee un rol de inmunovigilancia adecuado contra los agentes infecciosos, están las lecciones devastadoras del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) o las infecciones en pacientes neutropénicos para mostrarnos las consecuencias de un sistema inmune funcionalmente defectuoso.

¿Pueden extrapolarse estas reflexiones al rol del sistema inmune contra las enfermedades neoplásicas? Para tratar de responder algunas de las preguntas tomaré como modelo de estudio al melanoma, y mis conclusiones e interrogantes estarán basados en el análisis de aproximadamente 200 pacientes atendidos en el servicio. El melanoma cutáneo, tumor maligno de la piel que ocurre predominantemente en adultos, ofrece gran importancia médica debido a que se trata del cáncer cuya incidencia aumenta más rápidamente en la actualidad, calculándose que hacia el año 2000, 1 de cada 80 personas padecerá esta enfermedad en el transcurso de su vida. A este factor se unen su gran agresividad y la escasez de recursos terapéuticos eficaces una vez diseminado. La detección precoz y extirpación quirúrgica son herramientas fundamentales en el tratamiento del melanoma y constituyen un factor determinante de que el aumento de la curva de mortalidad sea menor que el de la curva de incidencia.

**Melanoma e inmunidad**

El melanoma primario es capaz de despertar una respuesta inmune, como se infiere por la re-

-----  
Dirección postal: Dr. José Mordoh, Instituto de Investigaciones Bioquímicas, Fundación Campomar, Patricias Argentinas 435, 1405 Buenos Aires, Argentina

acción linfoide que suele acompañar dichas lesiones. Al respecto, está descrita una situación paradójica que consiste en la asociación de regresiones espontáneas parciales en la lesión primaria con un peor pronóstico global de la evolución de la enfermedad. La presencia de regresiones totales del tumor primario puede ser mayor a lo supuesto, ya que en nuestra serie de 200 pacientes tenemos aproximadamente 15% en los que el melanoma primario no pudo ser identificado. En contraposición, la capacidad de despertar reacciones inmunes «espontáneas» por parte del huésped se pierde en gran medida cuando el melanoma metastatiza. Si bien la regresión espontánea de lesiones metastásicas está descrita, nosotros sólo hemos tenido la oportunidad de analizar un caso con estas características que nos fuera remitido por el Servicio de Dermatología del Hospital Ramos Mejía. Es por lo tanto, un desarrollo extremadamente infrecuente. Aunque parcialmente comprendida, esta falta de respuesta inmune parece deberse a tres factores fundamentales: 1) escasa antigenicidad de los antígenos tumorales. Así por ejemplo, gangliósidos aberrantes como GM2 ó GD3, expresados fundamentalmente por el melanoma, no son antígenicos a menos que se los conjugue con carriers adecuados; esto es, se comportan como haptenos<sup>1</sup>; 2) liberación por parte del tumor de sustancias inmunosupresoras, una de las cuales ha sido identificada en nuestro laboratorio y que impide la proliferación de células linfoides<sup>2</sup>; 3) pérdida de expresión, especialmente en el melanoma metastásico, del complejo MHC I (*Major Histocompatibility Complex I*), necesario para el reconocimiento de los antígenos por parte de los linfocitos citotóxicos CD8<sup>3</sup>.

¿El sistema linfoide puede reconocer y atacar las metástasis de melanoma? Este es un punto importante dado que numerosos ensayos terapéuticos se han basado en el aislamiento y amplificación de los linfocitos que infiltran las metástasis de melanoma, y que se denominan en sentido genérico TIL (*tumor infiltrating lymphocytes*). Los TIL pueden estar compuestos por linfocitos T citotóxicos (CTL) y células NK (*natural killer*). Los CTL desempeñan un papel importante en el rechazo de tumores inmunogénicos<sup>4</sup>. Para la activación óptima de CTL se requieren dos señales<sup>5</sup>. La primera señal está provista por la formación de un complejo trimolecular TCR (*T cell receptor*) -

péptido-MHC entre las células T y los APC (*antigen presenting cells*) ó células dendríticas. La segunda señal es liberada a través de la interacción de moléculas co-estimuladoras. La familia B7 representa un grupo de moléculas co-estimuladoras expresadas constitutivamente en las APC y que interactúan con los ligandos naturales CD28 y CTL-4 en las células T<sup>6</sup>. Esta interacción determina una mayor estabilidad del mRNA para diferentes citoquinas, entre ellas IL-2 (interleuquina-2). Las células tumorales generalmente no expresan B7 y por lo tanto no son capaces de activar directamente CTL tumor específicos<sup>7</sup>.

A diferencia de los CTL, cuya actividad citolítica está restringida por el MHC, las células NK, cuyo fenotipo es CD3<sup>-</sup> CD56<sup>+</sup>, no están sometidas a esta restricción. Cuando son incubadas en presencia de IL-2 en altas dosis, las NK proliferan y adquieren una actividad citolítica amplia, incluyendo la capacidad para lisar células NK resistentes y células tumorales recién aisladas. Los efectores que expresan esta actividad oncolítica impulsada por IL-2 han sido denominados células LAK (*lymphokine-activated killer cells*)<sup>8</sup>. Aunque la actividad citolítica activada por linfoquinas fue primero descrita como la función expresada por cultivos heterogéneos de PBL activados por IL-2, parece ahora claro que las células LAK pueden ser derivadas de células NK<sup>9</sup> o de células T CD3<sup>+</sup> bajo condiciones adecuadas que incluyen incubación con IL-2, IL-12 o IL-15<sup>10</sup>.

Debemos ahora formularnos la pregunta de si los linfocitos son capaces de migrar espontáneamente a las metástasis de melanoma. Estudios efectuados por nuestro grupo demuestran que existe muy poca infiltración linfocitaria en el melanoma metastásico. Así por ejemplo, del análisis de 37 metástasis de melanoma con el objeto de caracterizar cuantitativa y cualitativamente la infiltración linfoide se observó que más del 90% de las mismas tienen escasa o nula infiltración linfoide (A.I. Bravo y J. Murdoch. Manuscrito en preparación). Debemos tener en cuenta, sin embargo, que en los raros casos en que la misma es intensa ello no garantiza necesariamente un buen pronóstico de la enfermedad. No obstante, la activación exógena del sistema inmune con modificadores biológicos como el interferon-alfa o la IL-2 puede conducir a respuestas clínicas significativas en melanoma metastásico. Es interesante destacar que estas respuestas van gene-

ralmente asociadas con la aparición de vitiligo, lo que indicaría que se ha desencadenado una respuesta inmune dirigida contra antígenos también expresados por melanocitos normales.

Es fundamental enfatizar que el nivel de la respuesta inmune será tanto más eficaz cuanto mayor sea la relación «células inmunológicas efectoras —células tumorales». El objetivo de lograr una relación adecuada sólo puede lograrse induciendo una respuesta inmune eficaz cuando las células tumorales se hallan aún en forma de metástasis subclínicas ó micrometástasis. Dicho en otros términos, se trata de que la activación del sistema inmune gane una carrera contra el tiempo a la proliferación del melanoma. Este es el objetivo principal de las vacunas anti-melanoma, cuya utilización por el momento está restringida a pacientes con estadio III (enfermedad loco-regional) libres de enfermedad detectable luego de la cirugía. Aún entonces, y dependiendo del número de ganglios afectados, estos pacientes son de alto riesgo ya que la probabilidad de recurrencia oscila entre el 40% y más del 80%.

El objetivo principal de la vacunación es lograr en el período libre de enfermedad una inmunización eficaz del huésped induciendo una respuesta humoral (anticuerpos) y celular (clones citotóxicos de linfocitos T) en cantidad suficiente como para neutralizar el crecimiento de las células de melanoma que puedan estar diseminadas. ¿Cuáles serán las estrategias para aumentar *in vivo* la respuesta inmune específica contra los antígenos tumorales? Existen distintos tipos de vacunas en las que siempre se asocian antígenos tumorales con inmunoestimulantes inespecíficos como la BCG o el QS21, extraído de la planta *Quillaga Saponara Molina*. Con respecto a los antígenos tumorales utilizados, pueden ser *únicos*, como el gangliosido GM2 unido a una proteína carrier<sup>11</sup>, o *múltiples*, como cuando se utilizan células heterólogas irradiadas<sup>12, 13</sup>. En un estudio de Fasell no randomizado en 42 pacientes con melanoma estadio III (AJCC), hemos encontrado que la administración de vacunas compuestas por células heterólogas prolongó la mediana de la sobrevida libre de enfermedad de 7 meses para el grupo control a 23 meses para el grupo tratado ( $p < 0,001$ )<sup>13</sup>. Otra estrategia que se ha comenzado a utilizar recientemente es la de utilizar como vacuna péptidos tumorales. Estos

péptidos se asociarían a los MHC clase I de las APC y activarían clones específicos de CTL<sup>14</sup>.

El mecanismo de acción de este tipo de vacunas consistiría en la atracción de grandes cantidades de APC al lugar de inyección, donde digerirían las células tumorales, procesarían los antígenos tumorales y luego de migrar a los ganglios linfáticos regionales los presentarían en forma adecuada para generar CTL<sup>15, 16</sup>.

Todas estas vacunas están siendo activamente ensayadas en protocolos clínicos y es aún prematuro determinar la estrategia que resultará más eficaz para impedir la proliferación del melanoma. Lo que parece seguro es que los resultados ya obtenidos sugieren que este será el camino para tratar en forma adyuvante esta enfermedad, y debe recalarse que esta estrategia ya está siendo empleada en otros tumores tales como carcinomas de mama, colon, próstata y linfomas. En el caso del melanoma, el desarrollo de esta línea terapéutica es particularmente importante dada la escasa respuesta de este tumor a diversos agentes quimioterápicos.

Me referiré ahora a otro de los componentes del sistema inmune que está comenzando a demostrar actividad para el tratamiento de los tumores: los *anticuerpos monoclonales (AMC)*. En nuestro laboratorio hemos desarrollado una variedad de anticuerpos de los que mencionaré solamente dos ejemplos. Los AMC pueden utilizarse aislados o como vehículos de sustancias citotóxicas, tales como isótopos radioactivos. El AMC FC501, que reconoce el antígeno CD63, posee la capacidad de internalizarse rápidamente en las células, lo que lo hace sumamente útil para su uso como inmunoconjugado. Estudios preclínicos han demostrado su eficacia para retrasar muy significativamente el desarrollo del tumor mamario indiferenciado IIB-BR-G<sup>17</sup>. El AMC FC-215, en cambio, reconoce el antígeno sialil Lewis X (CD15) y es sumamente eficaz en presencia de complemento humano para lisis *in vitro* y en la circulación células tumorales que expresan este antígeno<sup>18</sup> habiendo demostrado actividad clínica en un ensayo clínico de Fase I<sup>19</sup>.

Si anticuerpos con idéntica capacidad lítica sobre células de melanoma pudieran ser inducidos mediante vacunas en poblaciones de alto riesgo para el desarrollo de melanoma, estos anticuerpos podrían atacar las células de me-

lanoma en su «fase vulnerable», esto es, apenas penetren en la circulación linfática o sanguínea.

Como se desprende, mientras es evidente que el sistema inmune *per se* parece incapaz de controlar espontáneamente el desarrollo de los tumores, son muchas las oportunidades que sus distintos elementos nos ofrecen para el control del cáncer.

## Bibliografía

- Helling F, Shang A, Calves M, et al. GD3 vaccines for melanoma: superior immunogenicity of Keyhole limpet hemocyanin conjugate vaccines. *Cancer Res* 1994; 54: 197-203.
- Morvillo V, Bover L, Mordoh J. Identification and Characterization of a 14 kDa Immunosuppressive protein derived from IIB-MEL-J, a human melanoma cell line. *Cell Mol Biol* 1996; 42: 779-95.
- Restifo NP, Marincola FM, Kawakami Y, Taubenberger J, Yanneli JR, Rosenberg SA: Loss of functional Beta<sub>2</sub>-Microglobulin in metastatic melanomas from five patients receiving immunotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 100-8.
- Melief CJM. Tumor eradication by adoptive transfer of cytotoxic T lymphocytes. *Adv Cancer Res* 1992; 58: 143-75.
- Liv Y, Linsley PS. Costimulation of T cell growth. *Curr Opin Immunol* 1994 ; 4: 265-70.
- June CH, Bluestone JA, Nadler LM, Thompson CB. The B7 and CD28 receptor families. *Immunol Today* 1994; 15: 321-31.
- Chen L, Linsley PS, Hellstrom KE. Costimulation of T cells for tumor immunity. *Immunol Today* 1993; 14: 483-6.
- Grimm EA, Mazunder A, Zhang H, Rosenberg SA. Lymphokine activated killer cell phenomenon. *J Exp Med* 1982; 155: 1823-41.
- Ortaldo JR, Mason A, Overton R. Lymphokine-activated killer cells: Analysis of progenitors and effectors. *J Exp Med* 1986; 164: 1193-1205.
- Patel SS, Thiele DL, Lipsky PE. Major histocompatibility complex-unrestricted cytolytic activity of human T cells = Analysis of precursor frequency and effector phenotype. *J Immunol* 1987; 139: 3886-95.
- Livingston PO, Wong GYC, Adluri S, et al. Improved Survival in Stage III melanoma patients with GM2 antibodies: A randomized trial of adjuvant vaccination with GM2 ganglioside. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1036-44.
- Morton DL, Foshaf LJ, Hoon DSB, et al. Prolongation of survival in metastatic melanoma after active specific Immunotherapy with a new polyvalent melanoma vaccine. *Ann Surgery* 1992; 216: 463-82.
- Mordoh J, Kairiyama C, Bover L, Bravo AI, Solarolo E. Heterologous cell vaccines prolong disease-free survival in stage III human melanoma patients: A non randomized phase II study (Manuscrito en preparación).
- Marchand M, Weynants P, Rankin E, et al: Tumor regression responses in melanoma patients treated with a peptide encoded by gene MAGE-3. *Int J Cancer* 1995; 63: 883-5.
- Huang AYC, Golumbeck P, Ahmadzadeh M, Jaffee E, Pardoll D, Levitsky H. Role of bone marrow derived cells in presenting MHC-I restricted tumor antigens. *Science* 1994; 264: 261-965.
- Maass G, Schmidt W, Berger M, et al. Priming of tumor-specific T cells in the draining lymph nodes after immunization with interleukin 2-secreting tumor cells: Three consecutive stages may be required for successful tumor vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5540-4.
- Barrio M, Castiglia S, Mordoh J. (Manuscrito en preparación).
- Ballaré C, Barrio M, Portela P, Mordoh J. Functional properties of FC-2.15, a monoclonal antibody that mediates human complement cytotoxicity against breast cancer cells. *Cancer Immunol Immunoth* 1995; 41: 15-22.
- Mordoh J, Silva C, Albarellos M, Bravo AI, Kairiyama C. Phase I Clinical Trial in Cancer Patients of a New Monoclonal Antibody FC-2.15 Reacting with Tumor Proliferating Cells. *J Immunoth* 1995; 17: 151-60.

**REEVALUACION DE LA  
INMUNOLOGIA TUMORAL**

Simposio Internacional  
Academia Nacional de Medicina  
Buenos Aires, 27 agosto 1996

MEDICINA (Buenos Aires) 1996; 56 (Supl I): 89-91

**DEBATE: Reevaluación de la inmunoterapia del cáncer**

**INMUNOTERAPIA EN MELANOMA Y TUMORES DE RIÑÓN**

**ELIZABETH MICKIEWICZ**

*Instituto de Oncología Angel H. Roffo, Buenos Aires*

La inmunoterapia o terapia biológica, figura como la 4° opción en el tratamiento del cáncer. Esto resulta del mejor conocimiento del mecanismo de defensa del huésped, por un lado, y, por el otro, del desarrollo de la biotecnología, que permitió poner en nuestras manos, en cantidades suficientes, sustancias que sólo se obtenían en cantidades escasas en el laboratorio. El acceso a las citoquinas recombinantes, nos provee de un medio, si bien inespecífico, capaz de influir activamente en el aparato inmunitario de nuestros pacientes.

Dos son los modelos utilizados habitualmente para el estudio de la inmunoterapia: los melanomas y los tumores renales del adulto. Ambos tumores tienen sabidas relaciones con el estado inmunitario del huésped, y en ellos se han probado todos los tipos de terapias estimuladoras del aparato inmunitario que hemos conocido.

**Melanomas**

En el caso particular del melanoma luego del fracaso de terapias estimuladoras inespecíficas de la inmunidad, tales como la BCG y el Levamisol, los Interferones y las Interleuquinas son las sustancias más utilizadas actualmente, gracias a la biotecnología que nos permitió disponer de cantidades suficientes para hacer ensayos clínicos en un número suficiente de pacientes.

La eficacia del Interferón  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) en pacientes con melanoma metastásico está bien documentada. Las tasas de respuesta varían entre el 10 y 15% con una sobrevida promedio de 9 meses, si bien el 6% de respondedores completos puede tener una sobrevida de años<sup>1</sup>. A las categorías clásicas de respuesta utilizadas en oncología, el uso de los IFN $\alpha$  nos enseñó la importancia de la categoría de enfermedad estable ya que gran número de pacientes estabilizaban sus síntomas durante mucho tiempo, con el consiguiente beneficio en la calidad de vida.

La Interleuquina 2 (IL-2), más tóxica y más cara no mejoró en forma significativa las respuestas obtenidas con el IFN- $\alpha$  solamente. La combinación de ambas citoquinas (IFN- $\alpha$  + IL-2) produjo un 40 - 50% de respuestas, pero con importantes toxicidades (Tabla 1, 2).

De las drogas citostáticas utilizadas para el tratamiento del melanoma avanzado, sigue siendo la

TABLA 1.— *Inmunoterapia en melanoma\**

Tratamiento	Remisiones (parciales + completas) %
DTIC (QT)	20-30
IFN- $\alpha$	10-15
IL-2	10-15
IFN- $\alpha$ + IL - 2	40-50 (gran toxicidad)
QT + IFN- $\alpha$	40-50 (menos toxicidad)
QT + IFN- $\alpha$ + IL -2	33

\* Datos del *Proceedings American Society of Clinical Oncology*, ASCO 1995

-----  
Dirección postal: Dra. Elizabeth Mickiewicz, Instituto de Oncología Angel H. Roffo, Av. San Martín 5481, 1417 Buenos Aires, Argentina

TABLA 2.— *Inmunoterapia en melanoma*

Tratamiento	Remisiones (parciales + completas)	
	%	pacientes
QT + IFN- $\alpha$	60	pocos
PoliQT + IFN- $\alpha$	45	muchos
IL-2+anticuerpo monoclonal	20	24
IL-4	3	
Vacuna + BCG	0	
Vacuna +GM-CSF	20	20

Datos del *Proceedings American Society of Clinical Oncology*, ASCO 1996.

dacarbazina (DTIC) la droga de referencia, con una respuesta esperada del 10 al 15%. La combinación de drogas tales como el BCNU, DDP y Tamoxifén con el DTIC mejoró un tanto el número de pacientes respondedores, sobre todo cuando éstos presentan metástasis viscerales. La duración de estas respuestas globales es de 8 meses en promedio, aunque los respondedores completos (10%) pueden llegar a tener un beneficio prolongado.

La combinación de las citoquinas con la quimioterapia (QT), parece ser una terapéutica prometedora. En las reuniones de la *American Society of Cancer Oncology 1995* y de 1996, se presentaron resultados de dichas combinaciones que oscilaban entre 45 y 60% de respuestas globales, con 16% de respuestas completas de larga duración.

Es interesante también observar los estudios combinando Anticuerpos Monoclonales Quiméricos con IL-2. Es, en cambio, decepcionante la utilización de la Interleuquina 4. La combinación del Antígeno de Melanoma con Factores de Estimulación Medular (GM-CSF), mostró un 20% de respuestas si bien en un número pequeño de pacientes.

Todos estos ensayos con IFN- $\alpha$  en Melanoma Avanzado, llevaron a una prueba en el contexto de Adyuvancia (luego de la remoción quirúrgica del tumor primario, sin evidencia clínica de metástasis, pero en pacientes con factores de mal pronóstico). Uno de los grupos con mayor número de pacientes incluidos en esta modalidad terapéutica, fue el de la *WHO Melanoma Programme* (444 pacientes randomizados). A los que recibieron tratamiento con IFN- $\alpha$  (3.000.000 UI) se los

comparó con los que sólo fueron tratados con cirugía. El primer análisis a los dos años mostró una ventaja tanto en el período libre de enfermedad como en la sobrevida para el grupo tratado. Desafortunadamente la observación más prolongada no confirmó este beneficio<sup>4</sup>, ya que las curvas de sobrevida de ambos grupos, se terminaban juntando.

En cambio, un estudio realizado en Norteamérica con un número semejante de pacientes, pero utilizando dosis muy altas de IFN- $\alpha$  (20.000.000 de UI/m<sup>2</sup> IV)<sup>5</sup> fue efectivo. Se demostró, a pesar de la mayor toxicidad, una clara ventaja para el grupo tratado que se mantiene a 4 años de observación. Dado que se trata de melanomas con ganglios positivos, tener un 60% de pacientes vivos más allá de 4 años, muestra una clara alteración de la historia natural de esta enfermedad.

Un grupo francés obtuvo también beneficio en el tratamiento con IFN- $\alpha$  a baja dosis, pero durante tiempo prolongado (18 meses) en pacientes operados por melanoma con espesor mayor de 1,5 mm (muy mal pronóstico)<sup>6</sup>.

Todos estos ensayos evidencian que no contamos con una terapéutica muy efectiva para el melanoma avanzado, aunque con el tratamiento adyuvante parece ser mejor. Pero vale la pena subrayar que estos resultados, si bien magros, son los mejores que tuvimos en muchos años. Por lo tanto hasta que no consigamos drogas o citoquinas más efectivas, el tratamiento con IFN- $\alpha$  es el único útil en la actualidad como adyuvante, y la combinación de poliquimioterapia con el IFN- $\alpha$  para el tratamiento de melanoma avanzado. La IL-2 no ha demostrado la eficacia esperada, y el desarrollo de nuevas interleuquinas es necesario.

TABLA 3.— *Cancer de riñón\**

Tratamiento	Remisiones (parciales + completas)	
	%	
IFN- $\alpha$ + IL-2	12-15	
IFN- $\alpha$	15	
IFN- $\alpha$ +IL-2+CISRA	22 (gran toxicidad)	
IFN- $\alpha$ + IL-2 + 5-FU	26	

\* Datos del *Proceedings American Society of Cancer Oncology*, ASCO 1996

TABLA 4.— Cáncer de riñón\*

Tratamiento	Pacientes	Respuestas %	Intervalo libre al año %	Muerte por toxicidad %
IL-2	138	6,5	13,8	7,9
IFN- $\alpha$	147	7,5	9,7	0,7
IL-2 + IFN- $\alpha$	140	18,5	20,9	3,6
IFN- $\alpha$ + CISRA	31	5		

\* Datos del Grupo Cooperativo Francés de Inmunoterapia, ASCO 1996

### Tumores de riñón

Tumores de riñón a células claras de los adultos, son tumores de desarrollo impredecible (pueden ser sumamente agresivos o crecer lentamente durante años) no demuestran, hasta ahora, ser sensibles a ninguna droga conocida en la actualidad.

El tratamiento radiante puede ser marginalmente útil para la paliación del dolor, pero el hecho es que ninguna terapéutica, hasta ahora, es efectiva para el Tumor de Riñón Metastásico.

El uso sistémico de IFN- $\alpha$  para los tumores renales metastásicos, demostró tener una efectividad del 15% (Tabla 3). Si se seleccionan los pacientes sólo con metástasis de partes blandas (piel y ganglios) y/o pulmón, esta respuesta trepa a un 40%. Al igual que en el melanoma, se agregó al IFN- $\alpha$  la IL-2, que tampoco demostró elevar el número de respuestas. El ácido Cis-Retinoico (CISRA) utilizado conjuntamente con la anterior combinación, sólo agregó toxicidad.<sup>3</sup>

No siendo la quimioterapia una terapéutica efectiva en los Tumores de Riñón, su agregado a las citoquinas, tampoco mostró respuestas. Hay, sin embargo, comunicaciones que un pequeño número de pacientes muestran beneficio con el agregado de Vinblastina o Fluoracilo a las citoquinas<sup>2, 3</sup>.

Como quedaba la duda de cuál era el real rol del IFN- $\alpha$  versus IL-2 para el tratamiento de los tumores renales, un grupo francés presentó en la ASCO 1996 un interesante trabajo (Tabla 4) en el que compara la tasa de respuesta, el período libre de enfermedad al año de observación, y el porcentaje de muertes por toxicidad del tratamiento con IL-2/IFN- $\alpha$ /combinación de ambos. La com-

binación duplicó el porcentaje de respuesta y el período libre de enfermedad (de todos modos pobre) a costa de una respetable cantidad de muertes por toxicidad.

El mismo comentario hecho acerca del tratamiento de los melanomas, cabe para los tumores de riñón. No es mucho lo que obtenemos, pero es lo mejor que tenemos, por ahora. Hasta que no se desarrollen nuevas inmunoterapias y/o drogas citostáticas, el IFN- $\alpha$  sólo o eventualmente en combinación con la IL-2, es el tratamiento recomendado para el tumor de riñón metastásico. El rol del IFN- $\alpha$  en el tratamiento adyuvante de estos tumores, no ha podido ser aclarado todavía, si bien hay varios grupos que lo están intentando. Demostrar beneficio en período libre y sobrevida en un tumor con un comportamiento tan heterogéneo como éste, va ser difícil.

### Bibliografía

1. Kirkwood JM, Ernstoff MS. Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 336-52.
2. Proceedings American Society of Cancer Oncology. ASCO 1995.
3. Proceedings American Society of Cancer Oncology. ASCO 1996.
4. Cascinelli N. Evaluation of efficacy of adjuvant IFN- $\alpha$  2A in melanoma patients with regional node metastasis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 410.
5. Kirkwood JM, et al: Interferon Alfa-2 Adjuvant Therapy of high-risk in resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Group Trial EST 1684 - *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
6. Grab JJ, Dreno B, et al. Results of the French Multicenter Trial on Adjuvant Therapy with IFN- $\alpha$  2A in resected primary melanoma (> 1,5 mm). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996.

**REEVALUACION DE LA  
INMUNOLOGIA TUMORAL**

Simposio Internacional  
Academia Nacional de Medicina  
Buenos Aires, 27 agosto 1996

MEDICINA (Buenos Aires) 1996; 56 (Supl I): 92-94

**DEBATE: Reevaluación de la inmunoterapia del cáncer**

**TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE CON INTERFERON**

**SALVADOR BRUNO**

*Departamento de Oncohematología, Instituto de Investigaciones Hematológicas,  
Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires*

El Mieloma Múltiple (MM) es el prototipo de una enfermedad de proliferación clonal de células B con producción de proteína monoclonal en más del 90% de los pacientes. La frecuencia del MM es baja, estimándose su incidencia en unos 13.000 casos por año en EE.UU. lo que representa aproximadamente el 1% del total de ocurrencia de cánceres por año según datos de la División de Prevención y Control del Cáncer del Instituto Nacional de Salud de EE.UU. (Tabla 1).

El tratamiento del MM ha evolucionado lentamente en las últimas décadas considerándose la combinación de drogas Alkerana (mostaza de fenil alanina) - Prednisona como el tratamiento *standard* de la enfermedad con cifras de sobrevida equivalente a otras combinaciones más complejas de cuatro o cinco drogas en estudios comparativos. La sobrevida media de la enfermedad ha permanecido casi invariable en los últimos 20 años y es de aproximadamente 30 meses<sup>1</sup>.

El Interferón (IFN) comenzó a utilizarse en el tratamiento del MM hace 15-18 años, inicialmente como IFN humano purificado, luego como recombinante, con respuesta antitumoral objetiva en 10-30% de pacientes con tratamiento previo y algunas respuestas en pacientes con enfermedad resistente y/o refractaria a los agentes quimioterápicos.

La base racional para su utilización en el tratamiento del MM fue la demostración que el IFN

TABLA 1.— *Incidencia del cancer (USA: NCI 1994)*

Nuevos casos de cáncer	1,2 millones
Tumores hematopoiéticos	95.000 (13%)
Linfomas	53.000
Mielomas	13.000
Leucemias	29.000

suprimía las células progenitoras de mieloma *in vitro* y además, actuaba sinérgicamente con agentes alquilantes como la Alkerana (Tabla 2).

El Departamento de Oncohematología del Instituto de Investigaciones Hematológicas (IIHEMA) de la Academia Nacional de Medicina en conjunto con el GATLA (Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda) comenzó, en 1985, un estudio utilizando IFN $\alpha$ 2 recombinante con el protocolo designado GATLA-3-M-85. El mismo com-

TABLA 2.— *Mieloma multiple*

Terapia <i>standard</i> :	
L-PAM-PREDNISONA	
con sobrevida media de 20-30 meses	
INTERFERON:	
- 10-30% de respuestas objetivas en pacientes no tratados previamente y algunas respuestas en pacientes resistentes.	
- <i>In vitro</i> suprime directamente la proliferación de células «stem» de mieloma	
- Sinergia con drogas alquilantes	

-----  
Dirección postal: Dr. Salvador Bruno, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Las Heras 3092, 1425 Buenos Aires, Argentina

para el tratamiento *standard* (L-PAM o Alkerana y Prednisona) con la misma combinación más el agregado de IFN $\alpha$ 2 recombinante (Tabla 3). Las dos ramas estaban balanceadas en cuanto a variables pronósticas y características de los pacientes. El porcentaje de remisiones objetivas para las ramas con y sin IFN fueron equivalentes (33% comparado con 29%, respectivamente) sin diferencia estadística de significación.<sup>2</sup>

Ludwig y col<sup>3</sup> recientemente revisaron los estudios randomizados publicados hasta mayo '95 utilizando IFN ya sea como terapéutica de inducción, o de mantenimiento, en la llamada fase de *plateau* del MM.

Los resultados del uso de IFN en la inducción continúan siendo controvertidos y divergentes. De los 12 estudios controlados publicados, sólo 3 demostraron superioridad en la obtención de remisiones. Los otros 9 estudios no demostraron diferencias estadísticas significativas, incluyendo nuestra experiencia<sup>2</sup>. (Tabla 4).

Sin embargo, el IFN en la fase de mantenimiento demostró ser de beneficio en la prolongación del intervalo libre de progresión en 4 de 8 series publicadas.<sup>3,4</sup> Los estadios I y II de la enfermedad fueron los más beneficiados comparados con los estadios III con mayor masa tumoral. (Tabla 5).

TABLA 3.— *Terapia de inducción con interferon*

GATLA 3 -M-85			
R	Tx	BRAZO A	L-PAM PREDNISONA
		BRAZO B	IFN $\alpha$ 2 L-PAM PREDNISONA
	IFN $\alpha$ 2	DOSIS	5 X 10 <sup>6</sup> IU/m <sup>2</sup> /3 X sem
	L-PAM		6 mg/m <sup>2</sup> PO X 4 DIAS
	PREDNISONA		100 mg PO X 4 DIAS
CERRADO 1991			

Asimismo, Ludwig y col<sup>3</sup> evaluaron el tiempo libre de progresión y la sobrevida, por meta análisis en 1518 pacientes correspondientes a varios estudios controlados. Aunque el IFN pareciera ser superior en la fase de inducción, el beneficio mayor de su utilización se observó en la fase de mantenimiento prolongado, en forma significativa tanto en el tiempo libre de progresión como en la sobrevida (Tabla 4, 5).

Los resultados anteriormente expuestos han utilizado combinaciones de quimioterapia conven-

TABLA 4.— *Característica y meta análisis de ensayos combinando interferon en la inducción*

Primer autor	Nº de pacientes		Quimioterapia	% respuesta	
	IFN	Controles		IFN	Controles
Osterborg*	164	171	MP	68	42
Cooper	138	134	MP	38	44
Ludwig**	125	131	VMCP	67	60
Casassus	102	131	VMCP/VBAP	54	39
Josua	59	54	PCAB	41	48
Montuoro*	51	44	MP	86	68
Corrado (GATLA)	33	29	MP	45	48
García-Larana	26	28	MP	62	54
Vela-Ojeda	18	18	VMCP	94	78
Vela Ojeda	20	17	MP	58	64
Total	765	753		58,8	49,3

(Modificado de Ref. 3).

\* Respuestas significativamente superiores

\*\* Sobrevida libre de progresión significativamente superior con interferon pero no en la sobrevida global

TABLA 5.— Características de ensayos terapéuticos de mantenimiento con interferon

Primer autor	N° de pacientes		Regimen de inducción
	IFN	Controles	
Salmon	97	96	VMCP/VBAP O VAD O VMCP/ VBAPP
Browman	85	92	MP
Westin*	59	61	MP
Prest	52	64	MP o VMCO/ VMCP
Cunningham	42	42	Altas dosis M y TAMO
Mc Sweeney*	15	18	DHBI
Total	446	478	

(Modificado de Ref. 3)

\* Estudios demostrando ventaja en la sobrevida

cional con resultados globales pobres sin la posibilidad de curación de los pacientes así manejados.

En los últimos años, con el advenimiento de técnicas de autotrasplante de médula ósea y de células progenitoras periféricas más el agregado de factores estimulantes de colonias de granulocitos y/o granulocitos macrófagos (G-CSF y GM-CSF) se han podido desarrollar nuevos esquemas terapéuticos más agresivos con toxicidad manejable en pacientes con MM de hasta 70 años de edad<sup>5</sup>.

El alotrasplante también es un método terapéutico probado pero la mortalidad relacionada al procedimiento en una enfermedad predominantemente del adulto de edad avanzada es muy alta (alrededor del 40%).

El IIHEMA ha comenzado recientemente un estudio piloto consistente en 4 ciclos de VAD (Vincristina, Adriamicina y Dexametasona) como inducción seguida de altas dosis de Ciclofosfamida y Factor estimulante de colonia para movilizar células progenitoras periféricas y finalmente tratar al paciente con altas dosis de Alkerana con rescate medular con las mismas células proge-

nitoras del paciente (autólogas). Como mantenimiento, se utiliza IFN en el momento en que la enfermedad presenta su mínimo volumen tumoral. Los resultados de los 24 pacientes tratados son aun preliminares para una conclusión valdadera pero el número de remisiones objetivas es muy elevado comparado con los tratamientos tradicionales.

Como conclusiones generales de la utilización del IFN en el tratamiento del MM se puede establecer que:

1) el uso de IFN en la inducción es controvertido y los resultados controlados son poco consistentes en demostrar superioridad con el agregado de la droga.

2) El IFN pareciera ser de mayor utilidad en los pacientes con menor carga tumoral (estadios I y II) cuando se utiliza un esquema convencional de tratamiento.

3) el IFN pareciera de mayor utilidad durante su aplicación en la fase de mantenimiento para prolongar la misma y eventualmente la sobrevida del paciente,

4) La utilización del IFN como mantenimiento luego del trasplante de médula ósea por células periféricas progenitoras parecería tener bases racionales sólidas pero no existen datos suficientes como para su recomendación.

## Bibliografía

- Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994; 330: 484-8.
- Corrado C, Pavlovsky S, Saslasky J, et al. Randomized trial comparing Melphalan-Prednisone with or without recombinant alpha-2 interferon in multiple myeloma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; 8: 258.
- Ludwig H, Cohen AM, Polliack A, et al. Interferon-alpha for induction and maintenance in Multiple Myeloma: Results of two multicenter randomized trials and summary of other studies. *Ann Oncology* 1995; 6: 467-76.
- Mandelli E, Avvisati G, Amador S, et al. Maintenance treatment with recombinant interferon alpha-2b in patients with multiple myeloma responding to conventional induction chemotherapy. *N Engl J Med* 1990; 322: 1430-4.
- Vesole DH, Jagannath S, Glen L, Barlogic B. Autotransplantation in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin NA* 1993; 7: 613-80.

**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?

*Dra. 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 melanos 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.

*Dra. 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 alkeranadeltisona 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.