

Regresión tumoral espontánea. A propósito de dos casos.

M. Sureda, M.L. Subirá*, S. Martín Algarra, J. Prieto Valtueña** y B. Sangro**

Departamentos de Oncología, *Inmunología y **Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

| |
|--|
| Correspondencia: Dr. M. Sureda. Departamento de Oncología. Clínica Universitaria de Navarra. Apartado 192. 31080 Pamplona |
|--|

RESUMEN

Se presentan 2 casos de remisión tumoral espontánea, tras infección por *Staphylococcus aureus*, en una paciente con linfoma no hodgkiniano y una paciente con carcinoma epidermoide de pulmón, respectivamente. Ambos casos cumplen los criterios exigidos por la definición de Everson y Cole¹, al remitir el tumor sin tratamiento o con terapia inadecuada para ejercer acción significativa sobre la enfermedad tumoral.

Los actuales conocimientos sobre inmunoterapia antitumoral permiten interpretar el efecto antitumoral de la infección en función de la estimulación inespecífica del sistema inmune, la inducción de citoquinas con acción antitumoral y la posible reacción cruzada de antígenos tumorales y microbianos. Se discuten los mecanismos de acción.

Spontaneous tumor regression. Report of two cases

ABSTRACT

Two cases of spontaneous tumor regression (STR) occurring in a patient with non Hodgkin lymphoma and in another patient with squamous carcinoma of the lung are presented. Both cases fulfill the criteria of STR defined by Everson and Cole.

Recent results obtained in basic and clinical studies have indicated that immunological mechanisms could play an important role in STR. The mediator effects more frequently referred are: 1) generation of antineoplastic cytotoxic cells; 2) production of immunoregulatory cytokines by lymphocytes and monocytes, and 3) possible cross reaction between tumor and bacterial antigens. These mechanisms of action are discussed in relation to the presented cases.

La regresión tumoral espontánea (RTE) se ha definido como la desaparición, parcial o completa de un tumor maligno en ausencia de cualquier tratamiento o en presencia de terapia considerada como inadecuada para ejercer acción significativa sobre la enfermedad tumoral¹.

Everson y Cole¹ publicaron en 1966 una extensa revisión en la que se recopilan todos los casos (176) aparecidos en la literatura entre 1900 y 1960. Aproximadamente la mitad ocurrieron en hipernefroma (31), neuroblastoma (29), melanoma (19) y coriocarcinoma (19).

Con respecto al neuroblastoma podemos separar un grupo de especial buen pronóstico en relación a la tasa de RTE, constituido por los pacientes con enfermedad en estadio IV-S, o sea, los que estarían en estadio I (enfermedad confinada en el órgano de origen) o II (enfermedad extendida por contigüidad sin cruzar la línea media, pudiendo afectar los ganglios regionales ipsilaterales), pero que presentan enfermedad a distancia circunscrita al hígado, bazo o medula ósea y que no tienen evidencia radiológica de metástasis óseas tras estudio completo². Se han descrito tres patrones histológicos de RTE en neuroblastoma: diferenciación a ganglioneuroma, citólisis con hemorragia y necrosis seguida de fibrosis o calcificación distrófica, y citólisis sin residuo aparente³. Rangecroft et al⁴ apuntan la existencia de «un prominente infiltrado linfocítico perivascular, con proporción incrementada de linfocitos B en sangre periférica y anticuerpos bloqueantes contra el tumor en el suero, tras los estudios inmunológicos pertinentes», en un caso comunicado.

El hipernefroma y el melanoma han presentado las mayores tasas de respuesta en los estudios iniciales tras tratamiento de tumores avanzados con células LAK (lymphokine activated killers)⁵. Dicho tratamiento consiste en la extracción de células mononucleares del paciente, que son posteriormente activadas in vitro con interleukina² y finalmente reinfundidas.

Sus mecanismos de acción probablemente reproduzcan algún tipo de modulación inmune operante espontáneamente in vivo. A continuación se presentan dos casos de RTE ocurridos tras sufrir las pacientes portadoras del tumor sendos episodios infecciosos causados por *Staphylococcus aureus*.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

Observación 1

Mujer de 62 años que en mayo de 1978 consultó por dolor anal, rectorragias, astenia y pérdida de 10 kg de peso. Todos los estudios analíticos y las exploraciones radiológicas eran normales salvo una VSG de 20 mm. Las pruebas de inmunidad mostraron una respuesta disminuida a la fitohema-glutinina (33 %), con cifras normales de linfocitos T y B. En el enema opaco se observó defecto de repleción con estenosis a nivel de recto, cuya biopsia reveló la existencia de linfoma maligno linfoplasmocitoide de localización rectal. Se realizó amputación abdominoperineal de Milles, con un ganglio positivo a nivel de bifurcación de iliacas, sin otra evidencia de extensión. Tras un postoperatorio normal, en el que se comprobó normalización de la función de linfocitos T (prueba de

transformación linfoblástica del 55 %), se inició quimioterapia complementaria (ciclofosfamida, vincristina y prednisona, mensualmente, 16 ciclos).

La tomografía axial computadorizada (TAC) realizada al finalizar la quimioterapia mostraba como único hallazgo un engrosamiento pélvico posterior que no produjo síntomas ni varió en ulteriores exploraciones. En noviembre de 1983, durante la corrección quirúrgica de una eventración no se obtuvo evidencia de tumor en la cavidad abdominal.

En febrero de 1984 fue remitida a nuestro departamento por un cuadro doloroso lumbar y de extremidad inferior derecha con presencia de masa en fosa iliaca ipsilateral, altamente sugestivo de recidiva. A su ingreso, la imagen residual previa continuaba sin variación. A nivel de L4 se objetivó lisis ósea por masa contigua de tejidos blandos (fig. 1A). En la biopsia demostró linfoma no hodgkiniano de bajo grado.

Se inició de nuevo quimioterapia con el mismo tratamiento administrado 6 años antes más melfalán y BCNU. Tras los dos primeros ciclos no se produjeron cambios clínicos ni radiológicos. En mayo de 1984, al iniciar el tercer ciclo, la paciente presentó un cuadro febril con temperatura superior a 38 °C, producido por un absceso glúteo, que obligó a la suspensión del tratamiento. Ante el riesgo de sepsis se comenzó antibioterapia con cloxacilina.

Dos cultivos del absceso efectuados en un intervalo de 10 días fueron positivos para *S. aureus*. En este período no se observó alteración hematológica alguna. Coincidiendo con este cuadro, la paciente refirió desaparición progresiva del dolor lumbar, con evidente mejoría clínica, por lo que se decidió realizar una nueva TAC (fig. 1B). En la misma se observó desaparición de la masa paravertebral, con sustitución de la lesión lítica por reacción esclerosa. Las cifras de linfocitos T y B eran en este momento normales, con déficit funcional de los linfocitos T prueba de transformación linfoblástica del 36 %. La paciente continuó asintomática, sin recibir ningún tratamiento. En septiembre de 1985 una TAC de control permitió detectar recidiva. En febrero de 1986 la paciente falleció con progresión masiva.

Observación 2

Paciente de 49 años, fumadora de 30 cigarrillos al día, con historia de glomerulonefritis mesangioproliferativa y cirrosis hepática secundaria a hepatitis aguda postransfusional tratada con interferón.

En mayo de 1987, durante una revisión rutinaria, se objetivaron adenopatías supraclaviculares derechas, cuya biopsia correspondió a carcinoma epidermoide pobremente diferenciado. Las exploraciones ginecológica, digestiva y otorrinolaringológica fueron totalmente normales. En la radiografía de tórax y en la TAC apareció derrame pleural bilateral, masa hiliar y nódulo periférico derecho (fig. 2A). En las pruebas de inmunidad se observó una respuesta muy débil a estímulo con fitohemaglutinina (2.057 cpm), pese a un aumento porcentual de linfocitos CD4+ (42 %) frente a los CD8+ (16 %). La paciente rechazó todo tipo de tratamiento.

Dos meses después acudió al Servicio de Urgencias por presentar absceso en región glútea tras una inyección intramuscular. En el cultivo del contenido de la lesión se obtuvieron colonias de *S. aureus* por lo que se instauró tratamiento con eritromicina, drenando espontáneamente el absceso a los 10 días de comenzar el mismo. En los controles radiológicos posteriores se objetivó progresiva disminución de tamaño de la masa mediastínica, sin evidencia de tumor en la TAC efectuada a los 8 meses del diagnóstico (fig. 2B). En las pruebas de inmunidad se evidenció gran aumento de la respuesta a fitohemaglutinina, con un resultado de 32.477 cpm.

Se produjo recidiva al cabo de un año (mayo 1988) y debido al rechazo de la paciente hacia la cirugía se decidió tratar con radioterapia. En la analítica efectuada la prueba de transformación linfoblástica continuó dentro de valores normales (26.312 cpm), si bien los linfocitos CD4+ y CD8+ presentaron un ligero déficit (31 % y 19 %, respectivamente). A los 2 meses de finalizar tratamiento (septiembre 1988), no había evidencia radiológica de enfermedad residual.

DISCUSIÓN

Se conoce desde antiguo la asociación de RTE e infecciones. Coley^{6,7} la describió coincidiendo con episodios de erisipela e intentó la inyección de toxinas en enfermos afectados de diferentes neoplasias, con lo que obtuvo alguna respuesta. Miller y Nicholson⁸ refirieron buenos resultados al utilizar las toxinas de Coley como adyuvantes de la radiación, cirugía o ambas.

Spratt y Spujt⁹, más recientemente, han demostrado un mejor pronóstico en aquellos carcinomas de colon cuya anatomía patológica muestra respuesta inflamatoria peritumoral intensa, con formación de absceso.

La fiebre es una de las explicaciones más frecuentemente utilizadas para la RTE asociada a infección. Los efectos antitumorales del calor se han demostrado in vivo e in vitro¹⁰, sin embargo las células tumorales pueden desarrollar termotolerancia¹¹⁻¹⁴. Otras posibles causas de aparición de RTE tras infecciones sugeridas por Weiss¹⁵ son: 1) efectos estimulatorios inespecíficos del componente citotóxico del sistema inmunológico, 2) hipersensibilidad específica contra las células tumorales por reacción cruzada entre antígenos bacterianos y tumorales o 3) actividad antitumoral directa de los gérmenes o sus productos.

Con respecto a la potenciación inespecífica de la inmunidad, se han invocado diferentes mecanismos. La proteína A, molécula localizada en la membrana de *S. aureus*, que puede ser secretada o pasar al medio tras la lisis bacteriana, posee capacidad de estimular in vitro la división de linfocitos T y B, en su forma nativa, y de inhibir la acción de mitógenos sobre dichas células a través de fragmentos obtenidos por digestión enzimática¹⁶. Concentraciones inferiores a 1 µg/ml aumentan la secreción de IgG e IgM, mientras que concentraciones superiores a 5 µg/ml la inhiben¹⁷. Asimismo, provoca una elevación en la secreción de gamma-interferón en preparaciones de células mononucleares, purificadas de linfocitos T¹⁸. Steele et al¹⁹ comunicaron que la proteína A puede evitar el bloqueo de la lisis celular mediada por células o anticuerpos en suero de rata portadora de tumor; dicha acción es especie-específica¹⁶. Tras la perfusión del suero de perros a través de un sistema con proteína A fijada (*S. aureus* Cowan I o

complejos sefariosa-proteína A), se detecta por inmunofluorescencia un aumento significativo de IgG y C3, depositados en las zonas tumorales con lesión celular.^{20,21} La explicación inicialmente invocada para dicho fenómeno (absorción de inmunocomplejos circulantes con aumento de la concentración relativa de anticuerpos citotóxicos) parece hoy rebatida tras el resultado negativo de los experimentos efectuados buscando su confirmación²².

Algunas bacterias grampositivas y la mayor parte de las gramnegativas inducen la secreción del factor de necrosis tumoral a partir de monocitos y macrófagos. Dicha sustancia posee acción antitumoral directa, capacidad de activación de las células natural killer²³ y linfocitos T^{24,25}, y efecto activador directo sobre el centro termorregulador²³. Los efectos son mayores cuando el producto es liberado en infusión durante algún tiempo²⁶.

Los dos casos presentados cumplen los requisitos exigidos por la definición de RTE: en el primero, se ha comprobado la ineffectividad de la quimioterapia previa, además de existir una respuesta desproporcionada en su velocidad de presentación y transcurso de lo que cabría esperar de la acción de la misma, y en el segundo, se presenta la respuesta sin ningún tipo de terapia, en un tumor de muy baja tasa de RTE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Everson T, Cole WH. Spontaneous regression of cancer. Filadelfia: Saunders, 1966.
2. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* 1971; 27: 374-378.
3. Griffin ME, Bolande P. Familial neuroblastoma with regression and maturation to ganglioneurofibroma. *Pediatrics* 1969; 43: 377-382.
4. Rangelcroft L, Lauder I, Wagget J. Spontaneous maturation of stage IV-S neuroblastoma. *Arch Dis Child*, 1978; 53: 815-817.
5. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985; 313: 1.485-1.492.
6. Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculation of erysipelas, with a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 1893; 105: 478 y ss.
7. Coley WB. Endotelial myeloma or Ewing sarcoma (results of therapy, including use of Coley's erysipelas and prodigious toxins). *Am J Surg* 1935; 27: 7-18.
8. Miller TR, Nicholson JT. End results in reticulum cell sarcoma of bone treated by bacterial toxin therapy alone or combined with surgery and/or radiotherapy (47 cases) or with concurrent infection (5 cases). *Cancer* 1971; 27: 524-548.
9. Spratt JS, Spujt MJ. Prevalence and prognosis of individual clinical and pathological variables associated with colorectal carcinoma. *Cancer* 1967; 20: 1.976-1.985.
10. Cavaliere R, Cuiocatto B, Giovanela B et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. *Cancer* 1967; 20: 1.351-1.381.
11. Henle KJ, Dethlefsen LA. Heat fractionation and termotolerance: a review. *Cancer Res* 1978; 38: 570-574.

12. Li GC, Petersen NS, Mitchell HK. Induced thermal tolerance and heat shock protein sintesis in Chinese hamster ovary cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 63-67.
13. Meyer JL, van Kersen I, Becker AB, Hahn GM. The significance of thermotolerance after 41 °C hyperthermia: in vivo and in vitro tumor and normal tissue investigations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 973-981.
14. Piper PW. How cells respond and adapt to heat stress through alterations in gene expresion. *Sci Prog* 1987; 71: 531-544.
15. Weiss DW. Neoplastic disease and tumor immunology from the perspective of host-parasite relationships. *Natl Cancer Inst Monogr* 1976; 44: 115-121.
16. Langone JJ. Protein A of *Staphylococcus aureus* and related immunoglobulin receptora produced by *Streptococci* and *Pneumococci*. *Adv Immunol* 1982; 32: 157-252.
17. Lipsky PE. Staphylococcal protein A, a T cell-regulated polyclonal activator of human B cells. *J Immunol* 1980; 125: 155-162.
18. Catalona WJ, Ratliff TL, McCool RE. Gammainterferon induced by *Staphylococcus aureus* protein A augments natural killing and ADCC. *Nature* 1981; 291: 77-79.
19. Steele Jr G, Ankerst J, Sjogren HO. Alteration of in vitro antitumor activity of tumor-bearer sera by absorption with *Staphylococcus aureus* Cowan I. *Int J Cancer* 1974; 14: 83-92.
20. Terman DS. Tumoricidal responses in spontaneous canine neoplasms after extracorporeal perfusion over immobilized protein A. *Fed Proc* 1981; 40: 45-49.
21. Terman DS, Yamamoto T, Tillquist RL, Henry FJ, Silvers A, Shearer WT. Tumoricidal response induced by cytosine arabinoside after plasma perfusions over protein A. *Science* 1980; 209: 1.257-1.259.
22. Klausner JS, Miller WJ, O'Brien TD, Branda RF. Effects of plasma treatment with purified protein A and *Staphylococcus aureus* Cowan I on spontaneous animal neoplasms. *Cancer Res* 1985; 45: 1.263-1.269.
23. Barrajon E. Factor de necrosis tumoral. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 147-155.
24. Ranges GE, Figari I, Spevik T, Palladino MA. Inhibition of cytotoxic T cell development by transforming growth factor beta and reversal by recombinant tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1987; 166: 991-998.
25. Scheurich P, Thoma B, Ucer U, Pfizenmaier K. Immunoregulatory activity of recombinant human tumor necrosis factor (TNF-alpha): induction of the receptors on human T cells and TNF-alpha-mediated enhancement of T cell responses. *J Immunol* 1987; 138: 1.786-1.790.
26. Creasey AA, Reynolds T, Laird W. Cures and partial regression of murine and human tumors by recombinant human tumor necrosis factor. *Cancer Res* 1986; 46: 5.687-5.690.

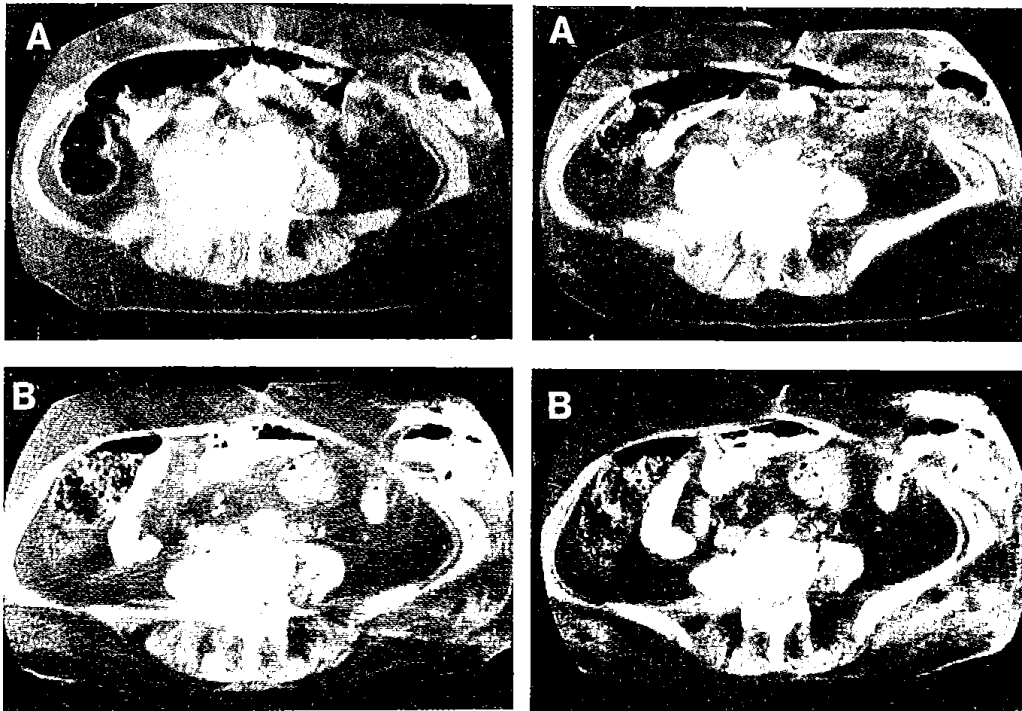


Figure 1. Tomografía axial computadorizada abdominal realizada en el momento del diagnóstico (A) y 3 meses más tarde (B). En esta última se observa desaparición de la masa para vertebral.

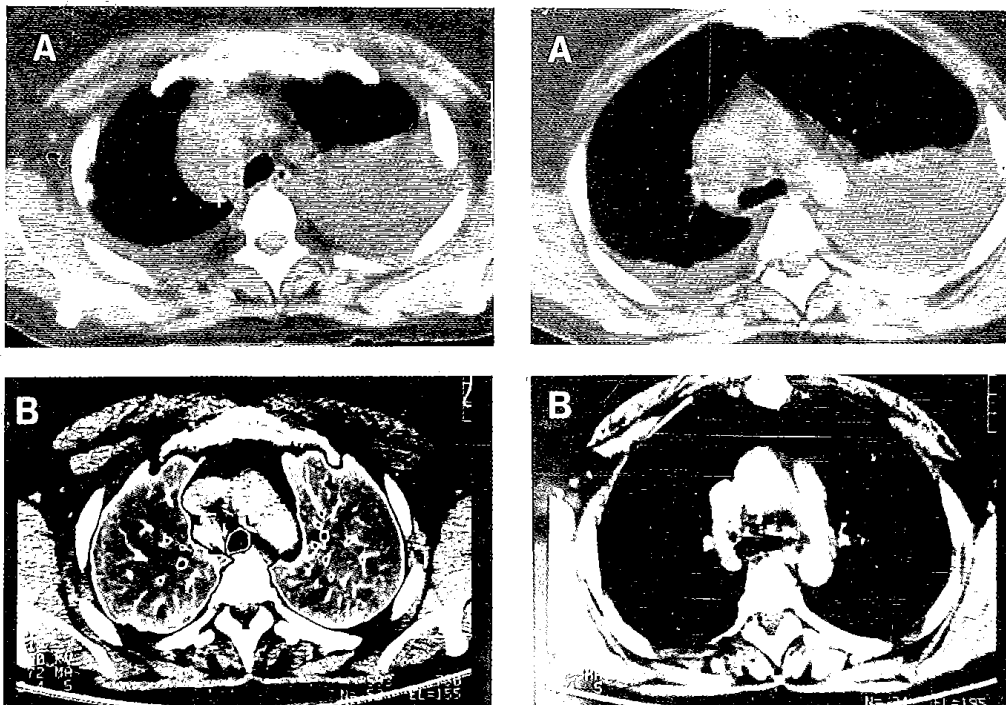


Figure 2. Tomografía axial computadorizada torácica realizada en el momento del diagnóstico (A) y a los 8 meses del mismo (B). En esta última se observa desaparición completa de la masa hiliar y del derrame.