

La inmunidad celular en los pacientes cancerosos

Test del DNCB y sus implicancias pronósticas

Dres. GUILLERMO DIGHIERO, MERCEDES LASSUS,
Bres. FABIO LIMA, GLADYS MARTINEZ DE LIMA,
y Dr. JULIO C. PRIARIO *

En el momento actual una serie considerable de hechos experimentales permiten afirmar la importancia de los fenómenos inmunitarios en la aparición, desarrollo y extensión de los tumores malignos.

En 1970 Eilber y Morton (2) estudiaron la capacidad inmunitaria celular en 92 cancerosos midiendo la capacidad de respuesta cutánea frente a 92 antígenos y encontraron un paralelismo entre la presencia de reactividad cutánea y una evolución favorable de la enfermedad en los seis meses siguientes a la intervención. De los antígenos cutáneos empleados la correlación más estrecha se encontró frente al Dinitroclorobenceno (DNCB).

El propósito de nuestro trabajo ha sido estudiar la capacidad de adquirir sensibilidad retardada frente a un antígeno cutáneo, el DNCB, en la población normal y en cancerosos, y correlacionar la respuesta cutánea de los enfermos con la evolución de su enfermedad a fin de establecer si dicho test cutáneo puede tener significación pronóstica.

* Asistente Clínica Méd. D. Residente Clínica Méd. D. Colaborador no médico Clínica Quirúrg. B. Colaborador no médico Clínica Quirúrg. B. Profesor Adjunto de Cirugía.

Este trabajo obtuvo el Premio Hoechst en el Forum del 24 Congreso Uruguayo de Cirugía del 3 de diciembre de 1973.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes: se estudiaron 72 pacientes neoplásicos entre 18 y 70 años de edad. Se excluyeron pacientes con más de 70 años porque la capacidad inmunológica disminuye en los ancianos; también se excluyeron los enfermos que hubieran recibido tratamiento inmunosupresor (quimio, cobalto o corticoterapia) en los cuatro meses previos a la realización del test. Los pacientes tenían neoplasmas de cabeza y cuello (29), melanomas (12) y 31 varios. Se estadificaron según la clasificación TNM aceptada en Ginebra en 1972. Se efectuó asimismo la sensibilización de 20 sujetos considerados normales.

Antígeno cutáneo: se utilizó el DNCB. Es una sustancia de uso industrial a la que la población general no está sensibilizada. Todo este proceso demora de 7 a 21 días.

TECNICA USADA

Se utilizó la técnica de Cataluña (1) modificada por nosotros. Se usa una solución de DNCB (Merck) 0.025 molar en acetona comercial y otra solución de DNCB (Merck) en acetona comercial diluida 40 veces respecto a la anterior. La sensibilización se realizó en el tercio superior de la cara anterior de antebrazo con 0.1 cc. de solución concentrada en brazo derecho y 0.1 cc. de solución diluida en el izquierdo, el cual se coloca en una superficie

de 2.2 cc. limitada por un anillo de metal o plástico.

Se deja evaporar espontáneamente y se cubre 48 horas con un apósito.

Se lee a los 14 días y los resultados se evalúan de esta manera: 1) positivo +++ cuando se observa una máculo-pápula pruriginosa en ambos brazos; 2) positivo ++ cuando se obtiene una máculo-pápula sólo con la solución concentrada; 3) positivo + cuando a los 14 días no hay reacción a ninguna de las dos soluciones pero frente a una aplicación de 0.1 cc. de solución diluida (solución de revelación) se obtiene una máculo-pápula a las 72 horas; 4) negativo cuando no hay respuesta ni aún frente a la solución de revelación.

RESULTADOS

1) Reactividad frente al DNCB; a) Población normal; de los 20 sujetos testados fueron positivos 19 (95 %). Se testaron 72 pacientes cancerosos siendo positivos 36 (50 %). Esta diferencia de respuesta tiene significación estadística ($X^2 = 11.3$; $P < 0.01$). (Fig. 1)

RESPUESTA AL D.N.C.B.

	Normales	Neoplásicos
+	19	36
	1	36
Total	20	72

FIG. 1
 Significativo: ($X^2 = 11.3$)
 ($p < 0.01$)

2) Evolución de los enfermos: Se intentó correlacionar los resultados del DNCB con la evolución. Se consideró evolución favorable la de aquellos enfermos que 6 o 12 meses después del test no habían empeorado, y que no presentaban metástasis en dicho período. Se consideró evolución desfavorable la muerte, la presencia de recidiva local y/o de metástasis regionales o generales. El follow-up de los pacientes se extendió 6 meses en 53 y 12 meses en 34 de ellos. De los 53 pacientes con follow-up de 6 meses 28 tuvieron respuesta positiva y 25 negativa. De los 28 positivos la evolución fue favorable en 22 y desfavorable en 6. De los 25 negativos tuvieron evolución favorable 6 y desfavorable 19. Estos datos muestran que la evolución de la mayoría de los pacientes positivos es favorable, mientras que es desfavorable en la mayoría de los negativos; con un valor altamente significativo del punto de vista estadístico. ($X^2 = 13.2$; $P < 0.01$). El follow-up se pudo prolongar durante 12 meses en 34 pacientes; de ellos 21 habían sido inicialmente positivos y 13 negativos. De los 21 positivos, 17 tuvieron evolución favorable y 4 desfavorable, en tanto que de los 13 negativos solamente 2 tuvieron evolución favorable

EVOLUCION A LOS 12 MESES

	Favorable	Desfavorable
+	17	4
	2	11
Total	19	15

FIG. 2
 Significativo: ($X^2 = 11$)
 ($p < 0.01$)

y 11 evolucionaron desfavorablemente. Este hecho también tiene alta significación estadística ($X^2=11$; $P < 0.01$). (Fig. 2). A fin de correlacionar la evolución con el estadio, dividimos los pacientes en estadios precoces (T1 N0 M0; T1 N1a M0; T2 N0 M0; T2 N1a M0) y estadios avanzados que comprenden el resto de los estadios. Sólo 10 pacientes se consideraron en etapa precoz; de ellos 7 fueron positivos y 3 negativos. Los 7 positivos tuvieron evolución favorable en tanto que de los 13 negativos solamente 2 tuvieron evolución favorable y 11 evolucionaron desfavorablemente. Lo exiguo de la muestra no nos permite sacar conclusiones.

De los 37 pacientes considerados avanzados tuvieron 19 positivos y 18 negativos. De los 19 positivos 14 evolucionaron favorablemente mientras que sólo 4 de los negativos tuvieron buena evolución a los 6 meses. Esta diferencia también tiene alta significación estadística ($X^2 = 7.3$; $p < 0.025$). (Fig. 3).

EVOLUCION ESTADIOS AVANZADOS

(6 Meses)	Favorable	Desfavorable
+	14	5
	4	14
Total	18	19

FIG. 3
 Significativo: ($X^2 = 7.132$)
 ($p < 0.025$)

De los 29 neoplasmas de cabeza y cuello fueron seguidos 25. De ellos, 12 fueron positivos y 13 negativos. De los 12 positivos 8 evolucionaron bien mientras que sólo 3 de los negativos tuvieron evolución favorable.

Se estudiaron 12 pacientes con melanoma; de ellos 8 fueron positivos, y 4 negativos, evolucionando bien 7 de los 8 positivos y 2 de los 4 negativos. Lo exiguo de la muestra nos impide sacar conclusiones estadísticas. De los 16 pacientes con neoplasmas varios (pulmón, mama, colon) que se siguieron, 8 tuvieron resultado positivo y 8 negativo, destacándose que

6 de los positivos evolucionaron favorablemente y sólo 1 de los negativos. Esta muestra si bien es baja en número tiene significación estadística ya que X^2 es 4.062 y $P < 0.05$.

DISCUSION

El DNCB es una sustancia con la cual la población general no tiene contacto por lo tanto la respuesta positiva al test de sensibilización indica capacidad de adquirir inmunidad frente a un antígeno nuevo, descartándose así las respuestas positivas por contactos previos como sucede por ejemplo con el BCG.

Los resultados obtenidos en nuestra población normal, 95 %, son concordantes con el resto de la literatura. Nuestros resultados con la población neoplásica, 50 % son algo menores a los obtenidos por Eilber (60 %) y Catalona (67 %). Probablemente esta diferencia dependa de que las muestras estudiadas son diferentes en número (Eilber 93, Catalona 17) y al número porcentualmente distinto de los diferentes neoplasmas en las muestras. De los resultados se desprende que la población neoplásica tiene una respuesta claramente diferente a la población normal, con un alto grado de significación estadística. En segundo lugar interesa destacar que la mayoría de los pacientes DNCB positivos evolucionaron favorablemente, aún aquellos con neoplasmas en etapa avanzada (T3, T4 o T1 y T2, con diseminación local o general), teniendo también las cifras obtenidas, alta significación estadística.

Si bien es necesario un follow-up más prolongado antes de poder sacar conclusiones definitivas, los resultados obtenidos hasta el momento parecen señalar que el test cutáneo de sensibilización al DNCB podría llegar a considerarse un elemento más en la valoración pronóstica de los pacientes neoplásicos.

RESUMEN

Se estudió la respuesta al 2-4 dinitroclorobenceno (DNCB) en 20 sujetos normales y 72 neoplásicos.

Se encontró que la diferencia de respuesta entre la población normal (95 % de positivos) y la neoplásica (50 %) tiene alta significación estadística.

La evolución a 6 meses y a un año mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes DNCB positivos y negativos.

En los neoplasmas avanzados también se encontró diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los positivos y los negativos.

Se insiste en la posibilidad de que el DNCB pueda constituir un test de valor pronóstico en el estudio de los neoplásicos.

RÉSUMÉ

La réponse au dinitrochlorobenzene (DNCB) a été étudiée en 20 sujets normaux et 72 néoplasiques.

Les résultats montrent la différence de réponse entre la population normale (95 %) et la néoplasique (50 %) est statistiquement valable. (P mineur que 0.001).

L'évolution à 6 mois et à 12 mois a montré une différence statistiquement valable entre les positifs et les négatifs.

Dans les stades avancées nous avons trouvé aussi des différences statistiquement valables entre les positifs et les négatifs.

Ces résultats nous permettent d'insister sur la possible signification pronostique du DNCB dans l'évaluation des malades cancéreux.

SUMMARY

20 normal subjects and 72 neoplastic were tested for their ability to develop delayed cutaneous sensitivity to dinitrochlorobenzene (DNCB). There was a statistically significant difference between the reaction of normal subjects (95 % positives) and neoplastic population (50 %).

Patients who were able to react to DNCB had a significantly better short-term (six and twelve months) prognosis than those who were anergic, and this correlation was also significant in those patients who exhibited advanced neoplastic disease.

This study suggests that there might be a significant correlation between the reaction to DNCB and the course of malignant disease.

BIBLIOGRAFIA

1. CATALONA, W. J., PEYRON, T., TAYLOR ALAN, S., RABSON and PAUL, B. GHRETIEN. A method for dinitrochlorobenzene contact sensitization clinico-pathological study. *New Engl. J. Med.*, 286: 399, 1972.
2. EILBER, F. R. and MORTON, D. L. Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery. *Cancer*, 25: 363, 1970.