

Artículos originales

Original articles

**CARCINOMA RENAL AVANZADO: TRATAMIENTO
CON INTERFERON ALFA-2a****ADVANCED RENAL CARCINOMA: TREATMENT
WITH INTERFERON ALPHA-2a**

**Dres. Costa, M.*; Galigniana, R.; Kobelinsky, M.; Miranda, C.; Rodríguez, E.; Moralejo, G.;
Simone Arenas, P.; Battaglini, J. P.; Molina, R.; Rodríguez, R.**

RESUMEN: *Se presentan 20 pacientes con carcinoma renal avanzado portadores de metástasis pulmonares únicamente, que fueron incluidos en un protocolo con interferón alfa-2a recombinante posterior a la nefrectomía radical. La distribución por sexo fue de 14 hombres y 6 mujeres, y la edad promedio correspondió a 56,4 años. La dosis utilizada fue de 9 millones de unidades por vía subcutánea, tres veces por semana durante 6 meses. El seguimiento se realizó según el caso hasta 60 meses después de la finalización del tratamiento. Se observaron 3 remisiones completas, 6 remisiones parciales, 6 respuestas estables y 5 progresiones de la enfermedad, con un índice global de respuesta del 45%. Los efectos colaterales fueron bien tolerados en todos los casos. La inmunoterapia con interferón alfa-2a demostró ser un tratamiento adyuvante efectivo en el cáncer renal con metástasis pulmonares.*

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 62, N° 2, Pág. 69, 1997)

Palabras clave: Carcinoma renal; Inmunoterapia; Interferón alfa-2a.

SUMMARY: *Twenty patients with advanced renal cell carcinoma and only lung metastases are presented. All of them received recombinant interferon alpha-2a after from respective radical nephrectomy. Fourteen men and 6 women were considered in this study and the average age was 56.4 years old. The doses subcutaneously applied was 9.10⁶ IU, three times a week during 6 months. The follow-up was made after the end of the treatment for a period according to each particular case. The responses observed were: 3 complete responses, 6 partial responses, 6 stable disease and 5 progressive disease, with an overall response rate of 45%. Side effects were well tolerated by all patients. The therapy with interferon alpha-2a proved to be an effective adjuvant treatment in cases of renal cancer with lung metastases.*

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 62, N° 2, Pág. 69, 1997)

Key words: Renal cell carcinoma; Immunotherapy; Interferon alpha-2a.

INTRODUCCION

El cáncer de riñón representa aproximadamente el 3% de todas las neoplasias malignas del adulto. Aunque los hallazgos incidentales son cada vez más frecuentes, el carcinoma renal aún hoy es diagnosticado en forma tardía, ya sea por su sintomatología larvada, o

* Servicio de Urología, Policlínica Bancaria
Gaona 2197, (1416) Buenos Aires, Argentina
Tel. 582-0039

Aceptado para su publicación en mayo de 1997

por presentarse a través de sus precoces e impredecibles metástasis. Un 30% de los pacientes tienen enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, y cerca de la mitad de los pacientes nefrectomizados por tumor confinado al riñón tendrán recurrencia local o metástasis a distancia^(1,2). Cuando la enfermedad está diseminada, la supervivencia a 5 años es menor de 10%, lo que indica la naturaleza agresiva de esta patología⁽³⁾.

El desarrollo de los conocimientos en inmunología ha adquirido un ritmo vertiginoso en los últimos años, permitiendo no sólo un mejor control de las infecciones, sino que ha contribuido notablemente en campos como la oncología, trasplante, alergia y otros.

La observación de la regresión espontánea de metástasis posterior a la nefrectomía abrió el camino para la investigación de terapias inmunológicas⁽⁴⁾. A partir de los trabajos de *Kernion y col*⁽²⁾ y *Quesada y col*⁽⁵⁾, de 1983, numerosos estudios han informado una tasa de respuesta de 15 a 20% en cáncer renal metastásico^(1,3,6-8).

En el presente trabajo se analiza la experiencia con el uso de interferón alfa-2a recombinante en pacientes con adenocarcinoma renal avanzado portadores de metástasis pulmonares.

MATERIAL Y METODO

Entre junio de 1986 y junio de 1994, 20 pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma renal portadores de metástasis pulmonares únicamente fueron incluidos en un protocolo con interferón alfa-2a recombinante posterior a la nefrectomía radical.

Se seleccionaron sólo aquellos enfermos con buen estado general, cuya expectativa de vida superara los 6 meses. Siguiendo los criterios del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), todos los pacientes correspondían a las categorías 0 o 1 (Tabla 1).

Performance status según criterios ECOG

- 0: actividad normal
- 1: Capaz de trabajo liviano
- 2: confinado a la cama menos del 50% del tiempo
- 3: confinado a la cama más del 50% del tiempo y sólo capaz de cuidados propios limitados
- 4: completamente postrado en cama

Tabla 1

La distribución por sexo fue de 14 hombres y 6 mujeres, y la edad promedio correspondió a 56,4 años, con un rango de 39 a 70 años. En 3 pacientes las lesiones metastásicas ya estaban presentes en el momento del diagnóstico, mientras que en los 17 restantes aparecieron al cabo de un tiempo variable.

Dieciocho de los 20 casos presentaron 1 o 2 metástasis pulmonares.

Los criterios de exclusión fueron:

- Localización metastásica extrapulmonar.
- Baja *performance status*.
- Historia previa de enfermedad cardíaca y/o respiratoria.
- Insuficiencia renal (creatinina sérica mayor de 2 mg%).
- Hepatopatía grave.
- Epilepsia o antecedente de enfermedad psiquiátrica.
- Otro tumor maligno en actividad.
- Tratamiento con corticoides.
- Terapia previa del carcinoma renal.

La dosis de interferón utilizada fue de 9 millones de unidades por vía subcutánea 3 veces por semana durante 6 meses. Si al terminar el tratamiento se alcanzaba alguna respuesta (completa o parcial), el mismo se prolongaba 3 meses más.

Las respuestas se objetivaban a partir de los 3 meses de iniciada la inmunoterapia, con laboratorio completo y radiografía de tórax trimestrales, y tomografía axial computada toracoabdominopelvíana y centellograma óseo semestrales.

Una respuesta fue considerada completa cuando todo el tumor mensurable desaparecía; parcial si la desaparición era del 50% o más y no aparecía nueva lesión; estable si desaparecía menos del 50% o se incrementaba menos del 25%, sin aparecer otras lesiones; progresión de la enfermedad se definió cuando el incremento superaba el 25% o aparecían lesiones nuevas.

El seguimiento se realizó según el caso hasta 60 meses después de la finalización del tratamiento.

RESULTADOS

Se observaron 3 remisiones completas (15%), 6 remisiones parciales (30%), 6 respuestas estables (30%) y 5 progresiones de la enfermedad (25%), con un índice global de respuesta (completa más parcial) del 45% (Tabla 2).

Tipo y duración de la respuesta con interferón alfa-2a recombinante

Respuesta	Pacientes	Pacientes %	Respuesta (en meses)
Completa	3	15	18-60 (media 34,0)
Parcial	6	30	12-20 (media 16,1)
Estable	6	30	7-13 (media 10,1)
Progresión	5	25	3-7 (media 5,0)

Tabla 2

Los tres pacientes con remisión completa presentaron metástasis después de 1 año de realizada la nefrectomía y tuvieron una duración de la respuesta de 60, 18 y 24 meses (media 34 meses). Los dos primeros viven sin enfermedad aparente y el tercero presentó una metástasis ósea a los 2 años de concluida la inmunoterapia que requirió radioterapia local, y actualmente también vive con buen estado general (Fotos 1 y 2).

Los respondedores parciales tuvieron una respuesta media de 16,1 meses (rango de 12 a 20 meses). Tres de ellos se encuentran vivos y tres fallecieron (dos por progresión de la enfermedad y uno por cardiopatía).

Seis casos permanecieron estables (duración media 10,1 meses), 4 de los cuales fallecieron en relación con su enfermedad avanzada.

De los 5 enfermos que progresaron sin responder a la inmunoterapia, 4 fallecieron y el restante llevaba 7 meses de sobrevida con mal estado general al momento de terminar el protocolo de estudio.

No se encontró diferencia significativa en la respuesta cuando se comparó la edad (menor o mayor de 60 años).

Los 3 pacientes con metástasis al momento del diagnóstico tuvieron mala evolución: dos de ellos fallecieron en progresión y el otro con respuesta inicial estable de 11 meses que posteriormente progresó.

Los efectos adversos de la droga se detallan en la Tabla 3.

Efectos secundarios en el tratamiento con interferón alfa-2a recombinante

Efectos adversos	Pacientes	%
Síntomas seudogripales	20	100
Anorexia	6	30
Náuseas	3	15
Leucopenia	2	10
Vómitos	1	5
Alopecia	1	5
Elevación de transaminasas	1	5

Tabla 3

Los síntomas seudogripales (fiebre, escalofríos, sudoración, mialgias, fatiga) se presentaron en todos los pacientes. Los registros térmicos alcanzaban cerca de 39°C a las 4 horas de la inyección, para normalizarse al cabo de 12 horas. Esto fue más evidente en las dos primeras semanas de tratamiento, excepto un caso, que presentó igual intensidad de la sintomatología a lo largo de los 6 meses de terapia. Para atenuar estos efectos, los enfermos recibían 500 mg por vía oral de paracetamol antes de la inyección y 6 horas después.

La anorexia, las náuseas y los vómitos no fueron de naturaleza grave. Dos pacientes tuvieron leucopenia leve

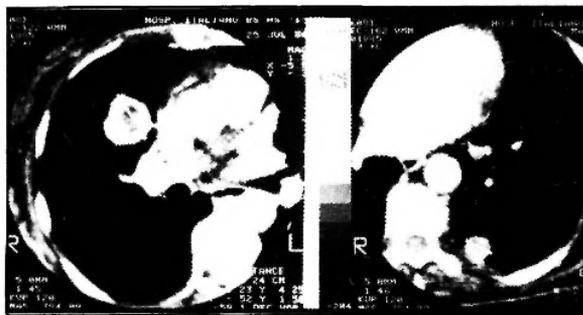


Foto 1: Metástasis pulmonares postnefrectomía.

(4.000 leucocitos/mm³) y una elevación transitoria de las transaminasas, que no dificultaron la continuación del tratamiento. Hubo un caso de alopecia que revirtió al final de la inmunoterapia.

En todos los casos los efectos colaterales fueron bien tolerados y no impidieron completar el tratamiento.

DISCUSION

El carcinoma renal metastásico es una enfermedad de mal pronóstico. La preocupación de los urólogos en la evaluación del tratamiento del tumor renal diseminado se ha basado en la posibilidad de mejorar el pronóstico con la exéresis del tumor primitivo, buscando una eventual acción beneficiosa sobre la evolución de las metástasis con los distintos tratamientos adyuvantes⁽⁹⁾.

La nefrectomía no está indicada esperando la regresión de las metástasis, ya que ello ocurre sólo en el 0,4 al 0,8% de los pacientes⁽¹⁰⁾.



Foto 2: Desaparición de las metástasis luego de la inmunoterapia.

Ningún estudio apropiado ha probado la eficacia de la hormonoterapia en el manejo del carcinoma renal avanzado, y el uso de agentes como andrógenos, progestágenos y antiestrógenos ha sido abandonado^(1,2,9).

El papel de la radioterapia está limitado al tratamiento del dolor en metástasis óseas o como paliativo en las cerebrales⁽¹⁾. Su incidencia sobre la supervivencia es mínima o nula⁽⁹⁾.

Por otra parte, la quimioterapia con un fármaco o combinación de ellos reveló en un estudio reciente respuestas de 5,6%, que generalmente son parciales y de corta duración⁽¹¹⁾.

Las mayores esperanzas se cifran en la actualidad en la inmunoterapia.

El interferón alfa-2a recombinante humano es una proteína purificada compuesta por 165 aminoácidos, producida mediante la tecnología de DNA recombinante, con una cepa de *Escherichia coli* manipulada genéticamente. Su mecanismo de acción no es del todo conocido. Se le atribuye la capacidad de actuar directamente como antiproliferativo o estimulando la producción y capacidad citotóxica de los linfocitos efectores^(14,15).

Para evaluar su eficacia, esta droga se utilizó en nuestro estudio en pacientes seleccionados que tenían únicamente metástasis pulmonares, por ser éstas las que mejores respuestas han dado, según la experiencia recogida en la literatura^(2,5,12,13).

De cualquier modo, la mayor parte de los trabajos informan tasas de respuestas globales que incluyen otros sitios de metástasis. En nuestra experiencia, la remisión del 45% coincide con los hallazgos de Bergerat, aunque este último asoció vinblastina con interferón alfa-2a⁽¹³⁾. Asimismo, es importante destacar que existe un beneficio cuando se habla de cifras de remisión o de supervivencia, ya que un cierto número de pacientes tendrán una estabilización espontánea de su enfermedad sin ninguna intervención terapéutica^(2,13).

Existen factores que parecen influir sobre la probabilidad de la respuesta: buena *performance status*, nefrectomía previa, intervalo libre de enfermedad, número de metástasis, grado del tumor primario y ploidía nuclear^(1,2,12,13,15,16). El primero parecería ser el factor más importante de pronóstico en el cáncer renal estadio IV. La nefrectomía previa, sin embargo, fue cuestionada en un trabajo de *Spencer y colaboradores* de 1992, quienes usaron interferón más interleukina-2 con el tumor primario *in situ*⁽¹⁷⁾.

La aparición tardía de metástasis, principalmente después de 1 año, es indicador de buen pronóstico^(1,2,12), tal como ocurrió con los 3 pacientes con respuesta completa. Por otro lado, en nuestro estudio fallecieron los 3 enfermos con diseminación pulmonar comprobada al momento del diagnóstico del tumor primario.

El número de metástasis y el grado nuclear no fueron tenidos en cuenta porque el 90% de los pacientes tenían una o dos metástasis y grados I-II en el tumor primitivo.

Con referencia a la dosis empleada, los mejores re-

sultados se obtienen con 18 a 50 millones de UI por semana. La frecuencia de la dosificación parece ser un factor menos crítico⁽⁷⁾. Las dosis altas de interferón alfa no parecen tener mejores resultados que bajas dosis diarias⁽¹⁸⁾.

La toxicidad está en relación con la dosis empleada. Se ha sugerido la combinación con prednisona para reducir los efectos colaterales del interferón, sin afectar su eficacia⁽¹⁹⁾.

Para *Fossa y col*, dos meses de terapia con interferón serían suficientes para identificar la mayoría de los pacientes con chances de responder, y así decidir la continuación o no del tratamiento⁽¹⁶⁾.

Se ha ensayado la combinación de interferón alfa con otras drogas. La asociación con altas dosis de interleukina-2 resultó eficaz, pero con importantes efectos colaterales, por lo que los estudios apuntan en la actualidad a tratamientos ambulatorios con bajas dosis^(1,6,12,15,17).

Un ensayo de *Atzpodien y col* sumando 5-fluorouracilo a las dos anteriores, informó sobre un 54,1% de respuesta global en metástasis pulmonares⁽³⁾. También se han informado resultados satisfactorios cuando se combinó interferón alfa y vinblastina^(13,16), aunque hay que esperar estudios randomizados para un juicio más concluyente. Son contradictorios los resultados de los ensayos con interferón alfa y gamma⁽¹⁾.

Finalmente, es importante destacar que la resección de metástasis pulmonares solitarias es el tratamiento actual más efectivo, con tasas de sobrevida de 5 años de 29 a 35%. Ello debería reservarse para pacientes con respuesta parcial y bajo volumen tumoral residual^(1, 20).

CONCLUSIONES

1. El interferón alfa-2a evidenció una respuesta global del 45% en pacientes en buen estado general, portadores de adenocarcinoma renal con metástasis pulmonares únicamente.
2. Las mejores respuestas se obtuvieron cuanto más tardía fue la aparición de las metástasis.
3. Los efectos adversos fueron bien tolerados en todos los casos y no impidieron la continuación de la terapia.
4. La inmunoterapia con interferón alfa-2a demostró ser un tratamiento adyuvante efectivo en el cáncer renal metastásico.
5. En los pacientes con respuesta parcial y bajo volumen tumoral, podría plantearse la cirugía de las metástasis.

BIBLIOGRAFIA

1. Taneja, S.; Pierce, W.; Figlin, R. y Belldegrun, A.: Manage-

- ment of disseminated kidney cancer. *Urol. Clin. North Am.*, 21 (4): 625, 1994.
2. de Kernion, J. B.; Sarna, G.; Figlin, R.; Lindner, A. y Smith, R.: The treatment of renal cell carcinoma with human leukocyte alpha-interferon. *J. Urol.*, 130: 1063, 1983.
 3. Atspodien, J.; Kirchner, H.; López Hanninen, E.; Deckert, M.; Fener, M. y Poliwođa, H.: Interleukin-2 in combination with interferon-alpha and 5 fluorouracil for metastatic renal cell cancer. *Eur. J. Cancer*, 29A (Suppl 5): S6, 1993.
 4. Montie, J.; Stewart, B. Stratton, R. y col.: The role of ad-junctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 117: 272, 1977.
 5. Quesada, J.; Swanson, D.; Trindade, A. y Gutterman, J.: Antitumor effects of leukocyte interferon. *Cancer Res.*, 43: 940, 1983.
 6. Belldgrun, A.; Pierce, W.; Kaboo, R.; Tso, C.-L.; Shau, H.; Turcillo, P.; Moldawer, N.; Golub, S.; de Kernion, J. y Figlin, R.: Interferon-alpha primed tumor-infiltrating lymphocytes combined with interleukin-2 and interferon-alpha as therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 150: 1384, 1993.
 7. Krown, S. E.: Interferon treatment of renal cell carcinoma current status and future prospects. *Cancer*, 59: 647, 1987.
 8. Fossa, S. D.: Progress in the treatment of renal cell carcinoma. *Proc. Symp., Queens College, Cambridge*, 1989; p. 12.
 9. Domínguez, C.; Broseta, E.; Boronat, F.; Llopis, B.; Martínez, R. y Jiménez Cruz, J.: Adenocarcinoma renal diseminado. Estudio evolutivo. *Arch. Esp. de Urol.*, 42 (9): 863, 1989.
 10. Snow, R. y Schellhammer, P.: Spontaneous regression of metastatic renal carcinoma. *Urology*, 20: 177, 1982.
 11. Yagoda, A.; Petrylak, D. y Thompson, S.: Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol. Clin. North Am.*, 20: 303, 1993.
 12. Lissoni, P.; Barni, S.; Ardizzoia, A. y col.: Prognostic factors of the clinical response to subcutaneous immunotherapy with interleukin-2 alone in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Oncology*, 51: 59, 1994.
 13. Bergerat, J. P.: Estudio clínico sobre el tratamiento con interferón alfa-2a y vinblastina asociados en el carcinoma renal metastásico. *Proc. Symp., Queens College, Cambridge*, 1989; p. 1.
 14. Sáenz, C. A.: Tratamiento adyuvante del carcinoma renal. *Soc. Arg. Urol.*, Puesta al día n° 6, 1991.
 15. Figlin, R.; Pierce, W. y Belldgrun, A.: Combination biologic therapy with interleukin-2 and interferon alpha in the outpatient treatment of metastatic renal carcinoma. *Sem. Oncol.*, 20 (6): 11, 1993.
 16. Fossa, S.; Nesland, J.; Melvik, J.; Jacobsen, A. y Moe, B.: Prediction of objective response to recombinant interferon alpha with or without vinblastine in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol.*, 29: 303, 1990.
 17. Spencer, W.; Marston Linehan, W.; Walter, M. y col.: Immunotherapy with interleukin-2 and alpha-interferon in patients with metastatic renal cell cancer with in situ primary cancers: a pilot study. *J. Urol.*, 147: 24, 1992.
 18. Marshall, M.; Simpson, W.; Butler, K.; Fried, A. y Fer, M.: Treatment of renal cell carcinoma with daily low-dose al-pha-interferon. *J. Biol. Resp. Mod.*, 8 (5): 453, 1989.
 19. Fossa, S.; Gunderson, R. y Moe, B.: Recombinant interferon-alpha combined with prednisone in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*, 65: 2451, 1990.
 20. Cozzoli, A.; Milano, S.; Cancarini, G.; Zanotelli, T. y Cosciani Cunico, S.: Surgery of lung metastases in renal cell carcinoma. *Br. J. Urol.*, 75: 445, 1995.

COMENTARIO EDITORIAL

Los autores nos han presentado un trabajo que describe su experiencia con interferón alfa-2a en 20 pacientes, incluidos durante 8 años, y que tienen como característica presentar metástasis pulmonares como única localización de diseminación, con muy buen estado general y que recibieron el tratamiento con interferón luego de realizada la nefrectomía radical. En carcinoma renal diseminado, especialmente con lesiones pulmonares, el interferón solo o asociado con interleukina-2, o con quimioterápicos como 5-fluorouracilo o vincristina, ha ocupado el lugar que dejaron los tratamientos hormonales, la quimioterapia sola o la radioterapia por ineficaces.

Sin embargo, los resultados de la mayoría de las series indican bajo índice de respuesta y tiempo limitado.

Considero que los tratamientos biológicos, en pacientes seleccionados, donde el 90% tenían sólo una o dos metástasis, deben ser comparados con la cirugía de las metástasis. Los autores nombran en los párrafos finales de su comentario a la cirugía. Creo que los pacientes con metástasis pulmonares de un adenocarcinoma renal y con buen estado general pueden ser separados en dos grupos: aquéllos con metástasis pasible de resección completa quirúrgica y aquéllos sin posibilidad de cirugía adecuada.

En los pacientes del primer grupo, si se dan las condiciones de: a) nefrectomía adecuada de la lesión primaria, b) buena *performance status* y c) cirugía completa factible, los resultados a 5 años varían según las distintas series entre 35 y 50%. En este caso debería definirse si los resultados con interferón *versus* cirugía tienen alguna ventaja.

En el segundo grupo, donde la cirugía no tiene posibilidad de ser completa, el interferón solo o asociado se impone como terapia, aunque esperemos respuestas completas de 10 a 15% con promedio de respuesta de 2 a 3 años.

Dr. Alberto R. Villaronga

Médico de Planta del Hospital Churruca
Uspallata 3400, (1437) Buenos Aires, Argentina
Tel. 912-5445