

Nefrectomía e interferón alfa como tratamiento del carcinoma renal metastásico

Nephrectomy and interferon alpha for treatment of metastatic renal carcinoma

Dres. Belinky J. J.;
Graziano C. A.;
Jankilevich G.;
Koliren L.;
Rey H. M.;
Fredotovich N.

Introducción: El carcinoma renal metastásico (CRM) está asociado con un mal pronóstico. Recientes avances en la inmunoterapia han despertado el interés en su aplicación para el carcinoma renal, demostrando un aumento de la sobrevida cuando es administrada luego de la nefrectomía en pacientes portadores de CRM.

Objetivos: Evaluar la eficacia y la toxicidad del interferón alfa (IFNa) en pacientes con CRM nefrectomizados previamente.

Material y Métodos: Se evaluó en forma retrospectiva la evolución de doce pacientes consecutivos, con nefrectomía previa, a los cuales se les administró IFNa en forma trisemanal subcutánea. Los pacientes fueron atendidos en el "Hospital Carlos G. Durand" e iniciaron tratamiento entre julio de 2002 y julio de 2004. El seguimiento se realizó mediante evaluación clínica y humoral mensual y estudios diagnósticos complementarios para valorar las respuestas.

Resultados: Seis pacientes fueron sometidos a nefrectomía citorreductiva seguida de IFNa. Seis pacientes nefrectomizados inicialmente, recibieron IFNa ante la recaída. Los doce pacientes presentaron un performance status de 0-2 inicial. Nueve de ellos resultaron evaluables para respuesta. En el 77,7% (n7) no se observó progresión de la enfermedad. Las respuestas fueron: completa, 11,1% (n1); parcial, 22,2% (n2); enfermedad estable, 44,4% (n4); y progresión de la enfermedad 22,2% (n2). La toxicidad asociada con el IFNa consistió en: cefaleas G2, náuseas G2, hipertermia G1 y artralgias G1 en todos los pacientes. Sólo un paciente requirió internación por presentar vómitos G3. En todos los casos la toxicidad fue reversible.

Conclusión: La nefrectomía (inicial o citorreductiva) seguida de la administración de IFNa amplía la indicación de la cirugía en pacientes portadores de CRM, y se vislumbra como una estrategia terapéutica factible, eficaz con una toxicidad bien tolerada y aceptable control de los síntomas.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma renal metastásico; Nefrectomía.

Introduction: The metastatic renal cell carcinoma (CRM) is associate to badly prognosis. Recent advances in the immunotherapy have waked up the interest in their application for the renal cell carcinoma, demonstrating an increase of the overlife when it's administered after the nephrectomy in carrying patients of CRM.

Objectives: Evaluate the effectiveness and the toxicity of the interferon alpha (IFNa) in patients with nephrectomy for CRM.

Material and Methods: The evolution of twelve consecutive patients was evaluated in retrospective form, with previous nephrectomy, to which IFNa in subcutaneous weekly form was administered to them. The patients were taken care of in the "Hospital Carlos G. Durand" and initiated treatment between July of 2002 and July of 2004. The pursuit was made by means of monthly clinical and humoral evaluation and studies complementary diagnoses to value the answers.

División Urología y Servicio
de Oncología.
Hospital General de Agudos
"Carlos G. Durand".
G.C.B.A. Buenos Aires. Argentina

Results: Six patients were put under followed citoreductive nephrectomy of IFNa. Six nephrectomized patients initially, received IFNa before the relapse. The twelve patients presented a performance status of 0-2 initial. Nine of them were evaluables for answer. In 77.7% (n7) progression of the disease was not observed. The answers were: it completes, 11.1% (n1); partial, 22.2% (n2); stable disease, 44.4% (n4); and progression of disease 22.2% (n2). The toxicity associated to the IFNa consisted of: G2 migraines, G2 nauseas, hypertherm G1 and G1 arthralgias in all the patients. Only a patient required internation to presented G3 vomits. In all the cases the toxicity was reversible.

Conclusion: The nephrectomy (initial or citoreductive) followed of the administration of IFNa extends the indication of the surgery in carrying patients of CRM, and it glimpses like a feasible, effective therapeutic strategy with an affluent toxicity tolerated and acceptable control of the symptoms.

KEY WORDS: Metastatic renal carcinoma; Nephrectomy.

INTRODUCCIÓN

La nefrectomía en pacientes metastásicos tiene clásicamente tres indicaciones,^{1,2} la más común y difundida surge cuando los síntomas producidos por el tumor primario afectan la calidad de vida (hipercalcemia, policitemia, dolor, hemorragia, infección);³ la segunda indicación, no aceptada en forma unánime por lo excepcional de sus resultados, es aquella realizada con el fin de producir la regresión de las lesiones metastásicas.⁴ La tercera indicación se desprende de diferentes reportes que avalan la nefrectomía cuando existe una metástasis única o en pacientes con metástasis reseables (generalmente pulmonares) en donde la cirugía logra prolongados períodos de sobrevida libre de enfermedad.

Con el advenimiento de la inmunoterapia como tratamiento del cáncer renal, diferentes series demostraron que la remoción del tumor primario disminuye los niveles séricos de citoquinas inmunosupresoras, aumentando la competencia y la respuesta del sistema inmune y de la bioterapia.

Existen también numerosos estudios que evidencian la resistencia del tumor primario a la bioterapia.⁵

Reportes no randomizados indicaron que, en pacientes con nefrectomía previa, la inmunoterapia ofrecía una respuesta y una sobrevida mayor que en aquellos a quienes no se les realizó la cirugía del tumor primario. Estos estudios estimularon la realización de trabajos multicéntricos.

Dos trabajos cooperativos liderados por el SWOG⁶ y la EORTC⁷ han demostrado que la nefrectomía seguida de la inmunoterapia en pacientes con *Performance Status* 0-1 prolonga la sobrevida, aumenta el período libre sin enfermedad, y que la cirugía previa incrementa la respuesta al interferón alfa.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y la toxicidad del interferón alfa (IFNa) en pacientes con carcinoma renal metastásico (CRM) nefrectomizados previamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluó en forma retrospectiva la evolución de doce pacientes consecutivos, con nefrectomía previa, a los cuales se les administró IFNa de manera ambulatoria, en dosis inicial de tres millones unidades en esquema trisemanal, vía subcutánea, hasta llegar a diez millones de unidades. Todos los pacientes fueron atendidos y tratados dentro del ámbito del Hospital Público e iniciaron el tratamiento entre julio de 2002 y julio de 2004.

El IFNa fue suministrado por el Banco Nacional de Drogas en nueve pacientes y por cobertura social en el resto de los casos.

Todos los pacientes se hallaban en buena condición clínica y se seleccionaron por confirmación histológica y *Performance Status* entre 0 y 1, según criterios del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). (Tabla 1)

Performance status (ECOG)

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

Tabla 1

El seguimiento se realizó mediante evaluación clínica y humoral mensual y estudios diagnósticos complementarios para valorar las respuestas.

La evaluación de las respuestas comenzó a partir del tercer mes de iniciado el tratamiento con la inmunoterapia.

En los casos con respuesta evidente establecida o enfermedad estable, se continuó con el IFNa.

Se consideró como respuesta completa a la ausencia de evidencia clínica y radiológica del tumor en las evaluaciones periódicas; como respuesta parcial a la disminución de la enfermedad igual o mayor al 50%; como enfermedad estable a una disminución igual o menor al 50%, o a una progresión igual o menor al 25%, con ausencia de nuevas lesiones; y como progresión a un aumento mayor al 25% o a la aparición de nuevas lesiones.

Fueron registrados doce pacientes, de los cuales seis fueron sometidos a nefrectomía citorréductiva seguida de la administración de IFNa durante los treinta días posteriores a la cirugía y seis pacientes (nefrectomía inicial previa), recibieron IFNa ante la recaída metastásica evaluada como no resecable o no controlable por cirugía.

Las respuestas fueron evaluadas en nueve de los doce pacientes.

RESULTADOS

La distribución por sexo fue, ocho hombres y cuatro mujeres con una mediana de edad de 55 años y un rango de edad entre 42 y 81 años.

En el momento del diagnóstico los patrones metastásicos observados fueron pulmonar en diez de los doce pacientes, ganglionar no regional en seis, hepático en tres, y óseo en dos.

Tres pacientes fueron excluidos de la evaluación, un caso de abandono del tratamiento con IFNa por decisión del paciente y en dos casos no se ha llegado a los tres meses del tratamiento.

De los nueve pacientes evaluables para las respuestas los resultados fueron: respuesta completa 11,1% (n1), respuesta parcial 22,2% (n2), enfermedad estable 44,2% (n4) y progresión de la enfermedad 22,2% (n2). El 77,7% (n7) no presentó evidencia de progresión. (Figuras 1, 2, y 3)

Un paciente con respuesta completa tiene un seguimiento de 11 meses sin evidencia de enfermedad y un paciente con respuesta parcial un seguimiento de 28 meses sin progresión. Un paciente mantuvo una respuesta parcial por 7 meses. Dos pacientes con enfermedad estable prosiguen con IFNa a 6 meses del inicio.

Los sitios de recaída y progresión fueron en la mayoría de los casos patrones óseo, hepático y retroperitoneal.

Lesión pulmonar. Respuesta completa



Figura 1. (pre-tratamiento)

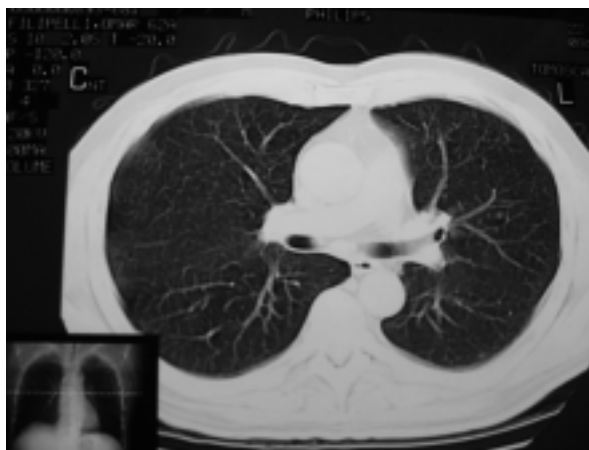


Figura 2. (post-tratamiento)

Todos los pacientes con progresión fallecieron.

La toxicidad asociada con el IFNa consistió en: cefaleas G2, náuseas G2, hipertermia G1 y artralgias G1 en todos los pacientes. Sólo un paciente requirió internación por presentar vómitos G3. En todos los casos la toxicidad fue reversible.

DISCUSIÓN

Los pacientes con cáncer renal metastásico ofrecen un desafío constante.

Se ha demostrado fehacientemente que estos tumores son resistentes a la quimioterapia y a la hormonoterapia.⁸

La cirugía ha sido la elección tradicional en pacientes escogidos, ante la presencia de las lesiones metastásicas resecables, lográndose sobrevidas libres de progresión en un alto porcentaje de los casos.

La inmunoterapia logra respuestas durables en el

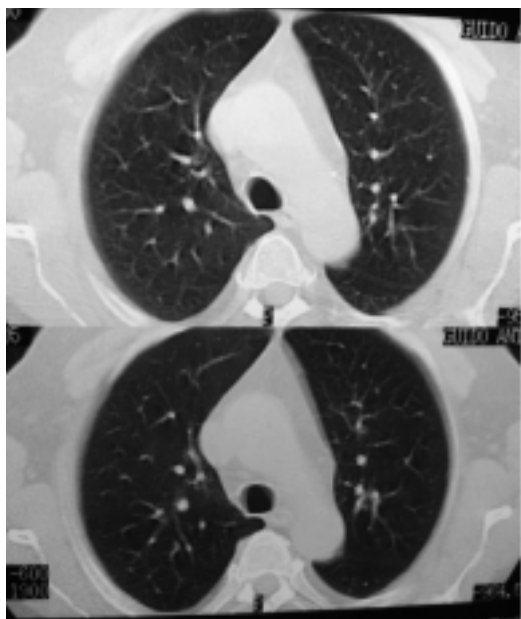


Figura 3. Lesión pulmonar. Respuesta parcial

10-20% de los casos utilizando interferón alfa o interleuquina-2 a expensas de una importante toxicidad en muchos de los casos.

Un importante estudio randomizado no encontró diferencias en la supervivencia al comparar altas y bajas dosis de interleuquina-2 endovenosa frente a la aplicación subcutánea.⁹

En el ámbito nacional la nefrectomía previa a la inmunoterapia ha sido reportada y documentada como eficaz y factible en un selecto grupo de pacientes con lesiones metastásicas pulmonares exclusivamente.¹⁰

Dos estudios randomizados, cooperativos y prospectivos han demostrado de manera concluyente que la nefrectomía seguida del tratamiento con IFNa ofrece ventajas en la supervivencia y en las respuestas frente a la inmunoterapia sola en pacientes con carcinoma renal avanzado y *performance status* 0-1, emergiendo como nuevo estándar en estos pacientes.¹¹

Estos estudios fueron realizados tanto en pacientes con patrón metastásico pulmonar único, como en pacientes con otros patrones de diseminación, de esta forma la estrategia se diversifica hacia otros sitios de metástasis.¹¹

Nuestro grupo de pacientes, con más de un sitio metastásico, atendidos en un hospital público muestra un porcentaje de respuestas y toxicidad similares a los referidos en la literatura.

Nuevas estrategias como el uso de los anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular se presentan prometedoras, pero aguardan la confirmación de trabajos cooperativos.¹²

CONCLUSIONES

El uso de IFNa en pacientes portadores de cáncer renal metastásico, con *performance status* 0-1 y nefrectomía previa demostró una tasa de respuesta del 33,3%, y ausencia de progresión de 77,7%.

La nefrectomía (inicial o citorreductiva) seguida de la administración de IFNa amplía la indicación de la cirugía en pacientes portadores de CRM, y se vislumbra como una estrategia terapéutica factible, eficaz, con una toxicidad bien tolerada y aceptable, y no restringida solamente a pacientes con metástasis pulmonares como sitio único.

Este trabajo posee un acotado número de casos cuyos resultados deberán ser ratificados por sucesivos reportes con mayor número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeVita VT y col.: *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 6th Edition, 2001: 1362-1384.
2. Figlin R.: *Renal Cell Carcinoma: Management of Advanced disease*. *The Journal of Urology* 1999; 161: 381-387.
3. de Kernion JB, Berry D: The diagnosis and treatment of renal cell carcinoma. *Cancer* 1980 45 (7 Suppl): 1947-56.
4. Oliver RT, Nethersell AB, Bottomley JM: Unexplained spontaneous regression and alpha-interferon as treatment for metastatic renal carcinoma. *Br J Urol* 63 (2): 128-31, 1989.
5. Wagner JR, y col.: Interleukin-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with the kidney in place. *J Urol*. 1999; 162: 43-45.
6. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, y col.: Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *NEJM* 2001; 345: 1655-1659.
7. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, y col.: Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *EORTC 30947 Lancet*. 2001; 358: 966-970.
8. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000; 163: 408-417.
9. Steven A. Rosenberg et al. Randomized Study of High-Dose and Low-Dose Interleukin-2 in Patients With Metastatic Renal Cancer. *J Clin Oncol* 2003, 21: 3127-3132.
10. Costa M., Galigniana R., Kobelinsky M. y col.: Carcinoma renal avanzado. Tratamiento con Interferon alfa 2 a *Rev. Arg. De Urol.*, 1997, 62 69-72.
11. Wood D.: Role of Surgery in the treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *American Society of Clinical Oncology, Educational Book* 2004, 264-266.
12. Yang JC, Haworth L, Sherry RM y col.: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-434.