

**Boletín del
Colegio Mexicano de Urología**

Volumen 21
Volume

Número 1
Number

Enero-Abril 2006
January-April

Artículo:

**Interferón alfa 2b en cáncer renal
avanzado como monoterapia o terapia
adyuvante**

Derechos reservados, Copyright © 2006:
Colegio Mexicano de Urología, A.C.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



medigraphic.com



Interferón alfa 2b en cáncer renal avanzado como monoterapia o terapia adyuvante

Enrique Juvenal Vite-Velázquez,* Octavio Francisco Hernández Ordóñez**

* Médico residente.

** Médico adscrito.

Departamento de Urología UMAE.
Hospital Centro Médico Nacional
"La Raza".

Dirección para correspondencia:
Dr. Enrique Juvenal Vite-Velázquez
Vicente Guerrero Núm. 17 M8 L2
Col. Ampliación Lomas de Guadalupe,
52985 Atizapán de Zaragoza,
Estado de México.
Teléfono particular: 53 61 04 97
Teléfono celular: 044 55 54 14 73 49
Correo electrónico:
vitex_en10@yahoo.com

RESUMEN

Antecedentes: El carcinoma renal metastásico es resistente a radioterapia, hormonoterapia y/o quimioterapia. Estudios basados en terapias inmunobiológicas han mostrado respuesta alentadora. Es poco comprendido el mecanismo de acción de la inmunoterapia.

Objetivo: Evaluar la sobrevida de casos con carcinoma renal avanzado tratados con interferón alfa 2b. **Material y métodos:** Se revisaron casos con diagnóstico de carcinoma renal avanzado entre marzo 2003 a junio 2005. Estudio transversal, retrospectivo, descriptivo y comparativo. Se integraron dos grupos: A. casos con carcinoma renal metastático manejados con cirugía radical + interferón alfa y, B. casos con carcinoma renal metastático manejados con interferón alfa únicamente. **Resultados:** 44% de los casos fueron manejados con cirugía radical + interferón alfa con sobrevida media de 15.4 meses, en comparación 56% casos tratados con interferón alfa con sobrevida media de 9.4 meses. No hubo regresión de carga tumoral en ningún caso. **Conclusión:** En casos con carcinoma renal metastático en buen estado de salud manejados con nefrectomía radical + interferón alfa 2b la sobrevida es mejor que en los casos manejados únicamente con interferón alfa 2b.

Palabras clave: Interferón alfa, sobrevida, carcinoma renal metastático, inmunoterapia.

ABSTRACT

Antecedents: The renal cancer advanced is resistant to radiotherapy, hormone therapy and/or chemotherapy. Studies based on immunotherapies have shown encouraging answer. The mechanism of action of the immunotherapy is not understood. **Objective:** To evaluate the survival of patients with metastatic renal-cell cancer deal with interferon alpha 2b. **Material and methods:** Cases with diagnosis of metastatic renal-cell cancer between March 2003 to June 2005 were reviewed. This is a cross-sectional, retrospective, descriptive and comparative study. Two groups integrated: Group A. cases with metastatic renal-cell cancer handled with radical surgery + interferon alpha and, Group B. cases with metastatic renal-cell cancer handled with interferon alpha solely. **Results:** 44% of the cases were handled with radical surgery + interferon alpha with average survival of 15.4 months, 56% cases dealt with interferon alpha with average survival of 9.4 months. There was not regression of tumor-load any case. **Conclusion:** In cases with metastatic renal-cell cancer in good state of health handled with radical nephrectomy + interferon alpha 2b the survival is better than in the cases handled solely with interferon alpha 2b.

Key words: Interferon alpha, survival, metastatic renal-cell cancer, immunotherapy.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El carcinoma renal representa el 2 a 3% de los tumores malignos que se presentan en adultos.¹ Los pacientes con carcinoma renal metastático no tratado presentan una sobrevida media no mayor de 12 meses; a cinco años, menos del 10% de los pacientes con esta enfermedad sobreviven.^{1,2}

La presencia de la tríada clásica (indicativa de enfermedad avanzada): dolor en el flanco, hematuria y masa palpable es poco común (menos 10%). En cambio, 25-39% de los pacientes con carcinoma renal son asintomáticos, y el diagnóstico se realiza incidentalmente por estudios radiológicos obtenidos por otras razones.² De los nuevos casos con carcinoma renal, aproximadamente el 25 a 30% se presentan como enfermedad metastática, y de estos casos, más del 95% presentan múltiples metástasis.^{2,3}

La nefrectomía paliativa puede ser considerada para aliviar el dolor, hematuria, hipercalcemia, eritrocitosis, malestar o hipertensión.^{2,5} La sobrevida libre de enfermedad aumenta con la resección del tumor primario, y una pequeña proporción de los pacientes permanece libre de enfermedad. Algunos estudios han documentado regresión del carcinoma renal metastático después de remover el tumor primario, aunque esto sucede infrecuentemente.³

El carcinoma renal es refractario a muchos agentes quimioterapéuticos, en cambio, estudios basados en terapias biológicas han demostrado remisión durable del carcinoma renal.⁴

El uso de terapias inmunobiológicas se inició a principios de 1980.⁵ En general, parece que los que presentan mejor respuesta clínica son aquellos pacientes con buen estado general y han sido sometidos a nefrectomía. Por el contrario, no ofrece ninguna ventaja a aquellos pacientes con metástasis ósea y/o visceral.

Una revisión de 1,306 pacientes tratados con interferón alfa como monoterapia en fase I y II presentaron una respuesta total del 13.7%, y duración de la respuesta de 6 a 10 meses.⁵

Recientes estudios randomizados muestran mejoría en la sobrevida en pacientes con carcinoma renal metastático, sometidos a nefrectomía radical, seguidos de inmunoterapia.

Flanigan y colaboradores (2001) demostraron que el IFN alfa prolonga la sobrevida en pacientes con carcinoma renal metastático cuando se combina con nefrectomía radical.⁶ Dos estudios similares: EORTC demostró que la sobrevida media del grupo combinado (nefrectomía + interferón) comparado con el interferón solo fue de 17 meses vs 7 meses, y SWOG observó una sobrevida media de 11.1 meses vs 8.1 meses.^{6,8}

El interferón alfa es una glucoproteína con propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras. El interferón estimula a las células mononucleares del huésped, aumentando la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y tienen efecto antiproliferativo directo en las células tumorales *in vitro*.^{7,8} Hay tres clases de interferón: alfa, beta y gamma. El interferón alfa y beta se unen al receptor tipo I, el interferón gamma al receptor tipo II. El interferón alfa es producido por leucocitos en respuesta a una infección viral, el interferón beta es producido por fibroblastos. El interferón gamma se sintetiza por linfocitos T y células NK. Así el interferón alfa y beta son más efectivos como bloqueantes de la acción viral e inhibidores del crecimiento celular, mientras, el interferón gamma afecta fundamentalmente la respuesta inmune.

El interferón alfa 2a e interferón alfa 2b son interferones recombinantes, derivados genéticamente del DNA de *E. coli*. El interferón alfa 2a e interferón alfa 2b consisten en 165 aminoácidos, con peso molecular de 19,300 daltons,⁷ difiriendo en el aminoácido número 23, el primero contiene lisina, el segundo contiene arginina.

El mecanismo preciso de la actividad del interferón no ha sido bien esclarecido, aparentemente se unen a receptores de membrana específicos e inician una secuencia compleja de eventos intracelulares, que incluyen la inducción de ciertas enzimas y supresión de la proliferación celular. El mecanismo exacto de actividad antineoplásica es desconocido.

La absorción de interferón alfa 2a y 2b es alta (más del 80%) cuando es administrado subcutáneamente o intramuscularmente, con concentraciones detectables a las 16-30 horas. La vida media para el interferón alfa 2a es de 3.7-8.5 horas y del interferón alfa 2b es de 2-3 horas.⁷

El producto del cual disponemos en este centro hospitalario es interferón alfa 2b. El interferón alfa 2b se puede dar subcutáneamente a dosis de 18 millones tres veces a la semana por 10 semanas como inducción y posteriormente semanal por trece semanas.⁶ También se ha manejado a dosis de 1.25 a 5 millones UI por metro cuadrado de superficie corporal subcutáneamente, tres veces a la semana.⁸ Otros han postulado 3 a 9 millones de UI intramuscular tres veces por semana por seis meses.⁴

Los pacientes deberán ser tratados por un mínimo de 8 semanas y de preferencia al menos por 12 semanas, antes de que el médico decida si continuar el tratamiento en los pacientes que responden o suspenderlo en los que no responden. Se ha tratado a los pacientes hasta por 16 meses consecutivos.

El uso de interferón alfa presenta una tasa de respuesta (regresión completa o parcial) de aproximada-

mente 15% (0-29%), en el caso del carcinoma renal metastático. La respuesta durable es rara.⁵

Los efectos secundarios son: fatiga, fiebre, calosfríos, anorexia, mialgias, cefalea, artralgias, diaforesis, piel seca, depresión.^{7,8}

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Transversal, retrospectivo, observacional, descriptivo, comparativo y abierto.

El objetivo fue evaluar la sobrevida de pacientes con diagnóstico de carcinoma renal metastático tratados con interferón alfa.

Se revisó el archivo de egresos del Departamento de Urología, se separaron los pacientes con diagnóstico de carcinoma renal metastático, se revisaron expedientes clínicos en el período comprendido del 1 marzo 2003 a 30 junio 2005.

Del expediente clínico se registró: la edad, sexo, diagnóstico clínico, se determinó el Karnofsky, metodología de estudio: exámenes de gabinete y laboratorio.

Se integraron dos grupos: Grupo A sujetos con carcinoma renal metastático sometidos a cirugía radical e interferón alfa como terapia adyuvante y el grupo B casos con carcinoma renal metastático tratados con interferón alfa como monoterapia.

El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva.

RESULTADOS

De enero 2003 a junio 2005 se realizaron 49 cirugías radicales por tumor renal, de ellas, 19 casos (38.77%) se presentaron como carcinoma renal metastático, se excluyeron tres casos, dos por pérdida del expediente clínico y el otro por efectos secundarios severos (diaforesis, cefalea, malestar general) al interferón alfa 2b.

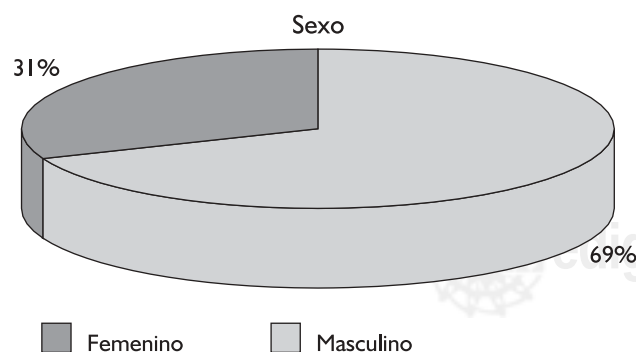


Figura 1. Comparación por sexo de los casos estudiados con carcinoma renal avanzado.

La muestra se conformó con 16 casos, 11/16 (69%) fueron hombres y 5/16 (31%) mujeres. Con una edad media para hombres de 59 años (21-88 años) y mujeres 66 años (56-73 años) (*Figura 1*).

El 44% (7/16) de los casos fueron tratados con cirugía radical + interferón alfa con sobrevida media de 15.4 meses, en comparación con 56% (9/16) de los casos tratados con interferón alfa con una sobrevida media de 9.4 meses (*Figura 2*).

En los 7 casos sometidos a nefrectomía radical el 100% de los reportes histopatológicos son compatibles con carcinoma renal de células claras.

Se presentaron 9/16 casos (56.25%) con metástasis pulmonar, con progresión a 6 meses 3/16 (18.75%). En el caso de otras metástasis se presentaron 5/16 (31.25%), con progresión a 6 meses 5/16 (31.25%). Se analizaron ambos grupos por separado como se observa en el *cuadro 1*.

En el grupo A (cirugía radical + interferón alfa) se observó una edad media de 56.4 años vs grupo B de 65.7 años, presentando metástasis pulmonares en 14.28% en el grupo A vs 88.9% para el grupo B. Para otro tipo de metástasis (no pulmonar) se presentó 42.85% en el grupo A vs 22.2% grupo B. Se observó una leve diferencia en el Karnofsky para el grupo A de 70 vs grupo B de 60, y una Hb de 14.3 en el grupo A vs 11.8 en el grupo B. En el caso de la creatinina sérica no hubo una diferencia significativa; 1.4 en el grupo A y 1.2 en el grupo B. Tampoco en el caso de las transaminasas hubo diferencia en ambos grupos. La dosis manejada para ambos casos, tampoco fue diferente a razón de 20 millones de unidades por semana (*Cuadro 1*).

En el caso de la sobrevida, el grupo A presentó una sobrevida media de 15.4 meses vs 9.4 meses en el grupo B. Se hizo una tabla comparativa de ambos grupos (*Figura 3*).

En el grupo A 71.4% (5/7) casos sobreviven al año en comparación con el grupo B 55.5% (5/9) casos.

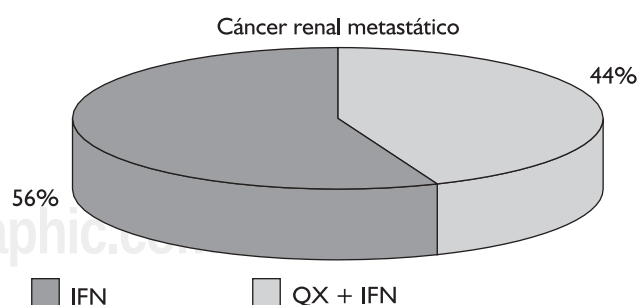
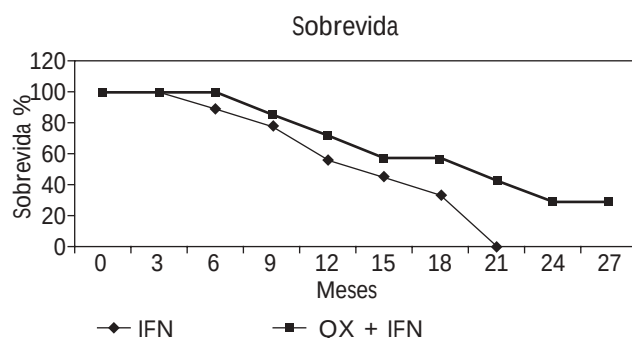


Figura 2. Comparación del grupo A manejado con cirugía radical + interferón alfa 2b vs grupo B manejado con interferón alfa 2b solamente.

Cuadro I. Tabla comparativa del grupo A y grupo B.

	Grupo A QX + IFN	Grupo B IFN
Edad	56.4 años (21-73)	65.7 años (56-88)
Sexo % masculino	57	77.7
Sobrevida	15.4 meses	9.4 meses
Mets pulmonares	14.28% (1/7)	88.9% (8/9)
Otras mets	42.85% (3/7)	22.22% (2/9)
Karnofsky	70	50
Hb	14.3	11.8
Cr sérica	1.2	1.4
TGO	19	27
TGP	17	24
Dosis interferón	20 millones U/ semana	20 millones U/ semana



MESES	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
IFN casos	9	9	8	7	5	4	3	0		
QX + IFN casos	7	7	7	6	5	4	4	3	2	2

Figura 3. Gráfica donde se compara porcentaje de supervivencia en meses del grupo A vs grupo B, debajo tabla comparativa de la supervivencia por casos en meses.

En el grupo B a los 21 meses no se observa algún caso sobreviviente, en comparación con el grupo A dos pacientes han sobrevivido a los 27 meses, sin embargo, en ambos casos se ha demostrado progresión.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se observan resultados compatibles con los estudios revisados.

En los artículos revisados se menciona que el 25-30% de los casos con carcinoma renal se presenta metastático al momento del diagnóstico.⁷ En este estudio, el 38.7% de los casos al momento del diagnóstico se presenta como carcinoma renal metastático.

El 69% de los casos fueron hombres y 31% mujeres, lo cual indica que en nuestra cultura, los hombres se someten a revisiones más tardías a diferencia de las mujeres, que lo hacen en forma más temprana.

De los casos revisados histológicamente el 100% fue carcinoma renal de células claras; en los artículos revisados, la incidencia es del 75%.¹³ Sin embargo, se debe observar que el análisis histopatológico no se realizó en todos los casos, el 56% de los casos no se sometió a ningún tipo de biopsia o cirugía, y la terapia con interferón alfa 2b se inició clínicamente. Por lo cual el resultado obtenido en este estudio sólo confirma la mayor incidencia del carcinoma renal de células claras.

Las metástasis pulmonares se han observado en el 63-66% de los casos con carcinoma renal metastático,⁶ en este estudio se observó una incidencia de 56.25%, sin mostrar una diferencia significativa.

Comparando ambos grupos, se observa que el grupo B sometido a terapia con interferón alfa 2b únicamente, presentó una edad media de 65.7 años (56.4 en el caso del grupo A), metástasis pulmonares en el 88.9% (14.28% en el grupo A) y Karnofsky 60 (70 en el grupo A). Ambos grupos no son uniformes, y por el contrario, los pacientes sometidos a cirugía radical presentan un mejor estado de salud, en comparación a los casos sometidos a interferón alfa 2b como monoterapia. Lo cual explica porqué el grupo A presenta mejor supervivencia de 15.4 meses vs el grupo B con una supervivencia de 9.4 meses.

Flanigan y colaboradores (2001) demostraron que el IFN alfa prolonga la supervivencia en pacientes con carcinoma renal metastático cuando se combina con nefrectomía radical.⁵ Dos estudios similares: EORTC demostró que la supervivencia media del grupo combinado (nefrectomía + interferón) comparado con el interferón sólo fue de 17 meses vs 7 meses, y se observó una supervivencia media de 11.1 meses vs 8.1 meses.^{6,8} Los resultados no pueden ser comparados ni extrapolados, puesto que en los estudios revisados, los grupos fueron homogéneos; en nuestro estudio, de acuerdo a la experiencia del clínico, aquellos pacientes con carcinoma renal metastático con muy mal pronóstico se inició la inmunoterapia en el momento del diagnóstico y aquellos pacientes con mejor pronóstico se ofreció cirugía radical y posteriormente continuaron con interferón alfa 2b, por lo que ya había un sesgo, que posibilitaba una supervivencia mayor para el grupo A.

El pronóstico del carcinoma renal metastático sin tratamiento, presenta una supervivencia a 1 año de menos 50%, a 5 años 5-30% y a los 10 años 0-5%. Ahora bien, en ningún estudio se ha demostrado que la supervivencia mejore en forma significativa, y que los

casos que mejor respuesta presentan son aquéllos en los que el estado de salud es bueno y no presentan múltiples metástasis.

En este estudio el grupo A presenta una sobrevida al año de 71.4% (5/7 casos) y en el grupo B una sobrevida 55.5% (5/9 casos) al año. Sin embargo, a los 2 años el grupo A presenta una sobrevida 28.6% (2/7 casos) y el grupo B 0%. Que comparado con los estudios revisados es muy similar.

En ningún caso se demostró regresión o disminución de la carga tumoral, tal vez porque la dosis de interferón alfa 2b fue subóptima en comparación con otros estudios.^{4,6,8} Se menciona que el interferón alfa presenta una tasa de respuesta (regresión completa o parcial) de aproximadamente 15% (0-29%), para el carcinoma renal metastático con respuesta durable rara,⁵ lo cual se confirma con el estudio.

CONCLUSIONES

Es evidente que en este estudio el grupo A presentó un mejor estado de salud y menos metástasis al momento de inicio del tratamiento en comparación con el grupo B. Es necesario homogeneizar los criterios clínicos para iniciar la inmunoterapia.

En este estudio, ni en otros revisados, se ha observado que la inmunoterapia por sí sola ofrezca mayor utilidad en la sobrevida, sin que el estado de salud previo influya en los resultados finales.

En cuanto a la cirugía radical, no se ha definido su utilidad clínica como cirugía citorreductiva (disminución de la carga tumoral), sólo ha demostrado su utilidad como cirugía paliativa,^{2,5} algunos autores defienden este procedimiento argumentando la prolongación de la sobrevida y, en casos excepcionales, la regresión tumoral.³

En este estudio se demuestra que en casos con carcinoma renal metastático en buen estado de salud, sometidos a nefrectomía radical y manejo con interferón alfa 2b como terapia adyuvante, la sobrevida es mejor que en casos con carcinoma renal y múltiples metástasis manejados con interferón alfa 2b como monoterapia.

No se observó regresión de la carga tumoral en ningún caso con uso de interferón alfa 2b.

Hoy en día la inmunoterapia es la mejor opción para pacientes con carcinoma renal metastático, que al momento del diagnóstico presentan muy mal pronóstico, por lo que es necesario continuar con los estudios y definir qué tan útil es la inmunoterapia y la cirugía radical por separado y combinadas, con estudio prospectivo, aleatorizado, y a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Negrier S, Caty A, Lesimple T et al. Treatment of patients with metastatic renal carcinoma with combination of subcutaneous interleukin 2 and interferon alfa with or without fluorouracil. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4009-4015.
2. Neri B, Doni L, Gemelli M et al. Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine administration with interferon and interleukin 2 immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2002; 168: 956-958.
3. Griffiths T, Mellon J. Evolving immunotherapeutic strategies in bladder and renal cancer. *Postgrad Med J* 2004; 80: 320-327.
4. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human Interleukin-2 recombinant human Interferon Alfa 2-a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1272-1278.
5. Bukowski RM. Immunotherapy in renal cell carcinoma. *Oncology* 1999; 13: 801-10.
6. Flanigan R, Salmon S, Blumenstein et al. Nephrectomy followed by interferon alfa 2b compared with interferon alfa 2b alone for metastatic renal cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655-1659.
7. Krejci K, Markiewicz M, Kwon E. Immunotherapy for urological malignancies. *J Urol* 2004; 171: 870-876.
8. Zisman A, Wieder J, PAntuck A et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 2003; 169: 909-916.
9. Alatrash G, Hutson T, Molto L et al. Clinical and immunologic effects of subcutaneously administered interleukin-12 and interferon alfa 2b: Phase I trial of patients with metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2891-2900.
10. Sharieff K, Duncan D, Younossi Z et al. Advances in treatment of chronic hepatitis C: pegylated interferons. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 155-159.
11. Wagner J, Walther M, Linehan et al. Interleukin-2 based immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma with the kidney in place. *J Urol* 1999; 162: 43-45.
12. Jaremtchuk A, Aman E, Ponce W et al. Low activity of 13-cis-retinoic acid plus interferon alpha 2a in advanced renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 123-125.
13. Curti B. Renal cell carcinoma. *JAMA* 2004; 292: 97-100.