

REEVALUACION DE LA INMUNOLOGIA TUMORAL

Símpoio Internacional
Academia Nacional de Medicina
Buenos Aires, 27 agosto 1996

MEDICINA (Buenos Aires) 1996; 56 (Supl I): 89-91

DEBATE: Reevaluación de la inmunoterapia del cáncer

INMUNOTERAPIA EN MELANOMA Y TUMORES DE RIÑON

ELIZABETH MICKIEWICZ

Instituto de Oncología Angel H. Roffo, Buenos Aires

La inmunoterapia o terapia biológica, figura como la 4ª opción en el tratamiento del cáncer. Esto resulta del mejor conocimiento del mecanismo de defensa del huésped, por un lado, y, por el otro, del desarrollo de la biotecnología, que permitió poner en nuestras manos, en cantidades suficientes, sustancias que sólo se obtenían en cantidades escasas en el laboratorio. El acceso a las citoquinas recombinantes, nos provee de un medio, si bien inespecífico, capaz de influir activamente en el aparato inmunitario de nuestros pacientes.

Dos son los modelos utilizados habitualmente para el estudio de la inmunoterapia: los melanomas y los tumores renales del adulto. Ambos tumores tienen sabidas relaciones con el estado inmunitario del huésped, y en ellos se han probado todos los tipos de terapias estimuladoras del aparato inmunitario que hemos conocido.

Melanomas

En el caso particular del melanoma luego del fracaso de terapias estimuladoras inespecíficas de la inmunidad, tales como la BCG y el Levamisol, los Interferones y las Interleuquinas son las sustancias más utilizadas actualmente, gracias a la biotecnología que nos permitió disponer de cantidades suficientes para hacer ensayos clínicos en un número suficiente de pacientes.

La eficacia del Interferón α (IFN α) en pacientes con melanoma metastásico está bien documentada. Las tasas de respuesta varían entre el 10 y 15% con una sobrevida promedio de 9 meses, si bien el 6% de respondedores completos puede tener una sobrevida de años¹. A las categorías clásicas de respuesta utilizadas en oncología, el uso de los IFN α nos enseñó la importancia de la categoría de enfermedad estable ya que gran número de pacientes estabilizaban sus síntomas durante mucho tiempo, con el consiguiente beneficio en la calidad de vida.

La Interleuquina 2 (IL-2), más tóxica y más cara no mejoró en forma significativa las respuestas obtenidas con el IFN- α solamente. La combinación de ambas citoquinas (IFN- α + IL-2) produjo un 40 - 50% de respuestas, pero con importantes toxicidades (Tabla 1, 2).

De las drogas citostáticas utilizadas para el tratamiento del melanoma avanzado, sigue siendo la

TABLA 1.— Inmunoterapia en melanoma*

Tratamiento	Remisiones (parciales + completas) %
DTIC (QT)	20-30
IFN- α	10-15
IL-2	10-15
IFN- α + IL - 2	40-50 (gran toxicidad)
QT + IFN- α	40-50 (menos toxicidad)
QT + IFN- α + IL -2	33

* Datos del *Proceedings American Society of Clinical Oncology*, ASCO 1995

Dirección postal: Dra. Elizabeth Mickiewicz, Instituto de Oncología Angel H. Roffo, Av. San Martín 5481, 1417 Buenos Aires, Argentina

TABLA 2.— *Inmunoterapia en melanoma*

Tratamiento	Remisiones (parciales + completas)	
	%	pacientes
QT + IFN- α	60	pocos
PoliQT + IFN- α	45	muchos
IL-2+anticuerpo monoclonal	20	24
IL-4	3	
Vacuna + BCG	0	
Vacuna +GM-CSF	20	20

Datos del *Proceedings American Society of Clinical Oncology*, ASCO 1996.

dacarbazina (DTIC) la droga de referencia, con una respuesta esperada del 10 al 15%. La combinación de drogas tales como el BCNU, DDP y Tamoxifén con el DTIC mejoró un tanto el número de pacientes respondedores, sobre todo cuando éstos presentan metástasis viscerales. La duración de estas respuestas globales es de 8 meses en promedio, aunque los respondedores completos (10%) pueden llegar a tener un beneficio prolongado.

La combinación de las citoquinas con la quimioterapia (QT), parece ser una terapéutica prometedora. En las reuniones de la *American Society of Cancer Oncology* 1995 y de 1996, se presentaron resultados de dichas combinaciones que oscilaban entre 45 y 60% de respuestas globales, con 16% de respuestas completas de larga duración.

Es interesante también observar los estudios combinando Anticuerpos Monoclonales Quiméricos con IL-2. Es, en cambio, decepcionante la utilización de la Interleuquina 4. La combinación del Antígeno de Melanoma con Factores de Estimulación Medular (GM-CSF), mostró un 20% de respuestas si bien en un número pequeño de pacientes.

Todos estos ensayos con IFN- α en Melanoma Avanzado, llevaron a una prueba en el contexto de Adyuvancia (luego de la remoción quirúrgica del tumor primario, sin evidencia clínica de metástasis, pero en pacientes con factores de mal pronóstico). Uno de los grupos con mayor número de pacientes incluidos en esta modalidad terapéutica, fue el de la *WHO Melanoma Programme* (444 pacientes randomizados). A los que recibieron tratamiento con IFN- α (3.000.000 UI) se los

comparó con los que sólo fueron tratados con cirugía. El primer análisis a los dos años mostró una ventaja tanto en el período libre de enfermedad como en la sobrevida para el grupo tratado. Desafortunadamente la observación más prolongada no confirmó este beneficio⁴, ya que las curvas de sobrevida de ambos grupos, se terminaban juntando.

En cambio, un estudio realizado en Norteamérica con un número semejante de pacientes, pero utilizando dosis muy altas de IFN- α (20.000.000 de UI/m² IV)⁵ fue efectivo. Se demostró, a pesar de la mayor toxicidad, una clara ventaja para el grupo tratado que se mantiene a 4 años de observación. Dado que se trata de melanomas con ganglios positivos, tener un 60% de pacientes vivos más allá de 4 años, muestra una clara alteración de la historia natural de esta enfermedad.

Un grupo francés obtuvo también beneficio en el tratamiento con IFN- α a baja dosis, pero durante tiempo prolongado (18 meses) en pacientes operados por melanoma con espesor mayor de 1,5 mm (muy mal pronóstico)⁶.

Todos estos ensayos evidencian que no contamos con una terapéutica muy efectiva para el melanoma avanzado, aunque con el tratamiento adyuvante parece ser mejor. Pero vale la pena subrayar que estos resultados, si bien magros, son los mejores que tuvimos en muchos años. Por lo tanto hasta que no consigamos drogas o citoquinas más efectivas, el tratamiento con IFN- α es el único útil en la actualidad como adyuvante, y la combinación de poli-quimioterapia con el IFN- α para el tratamiento de melanoma avanzado. La IL-2 no ha demostrado la eficacia esperada, y el desarrollo de nuevas interleuquinas es necesario.

TABLA 3.— *Cancer de riñón**

Tratamiento	Remisiones (parciales + completas)
	%
IFN- α + IL-2	12-15
IFN- α	15
IFN- α +IL-2+CISRA	22 (gran toxicidad)
IFN- α + IL-2 + 5-FU	26

Datos del *Proceedings American Society of Cancer Oncology*, ASCO 1996

TABLA 4.— Cáncer de riñón*

Tratamiento	Pacientes	Respuestas	Intervalo libre	Muerte por
		%	al año	toxicidad
			%	%
IL-2	138	6,5	13,8	7,9
IFN- α	147	7,5	9,7	0,7
IL-2 + IFN- α	140	18,5	20,9	3,6
IFN- α + CISRA	31	5		

Datos del Grupo Cooperativo Francés de Inmunoterapia, ASCO 1996

Tumores de riñón

Tumores de riñón a células claras de los adultos, son tumores de desarrollo impredecible (pueden ser sumamente agresivos o crecer lentamente durante años) no demuestran, hasta ahora, ser sensibles a ninguna droga conocida en la actualidad.

El tratamiento radiante puede ser marginalmente útil para la paliación del dolor, pero el hecho es que ninguna terapéutica, hasta ahora, es efectiva para el Tumor de Riñón Metastásico.

El uso sistémico de IFN- α para los tumores renales metastásicos, demostró tener una efectividad del 15% (Tabla 3). Si se seleccionan los pacientes sólo con metástasis de partes blandas (piel y ganglios) y/o pulmón, esta respuesta trepa a un 40%. Al igual que en el melanoma, se agregó al IFN- α la IL-2, que tampoco demostró elevar el número de respuestas. El ácido Cis-Retinoico (CISRA) utilizado conjuntamente con la anterior combinación, sólo agregó toxicidad.³

No siendo la quimioterapia una terapéutica efectiva en los Tumores de Riñón, su agregado a las citoquinas, tampoco mostró respuestas. Hay, sin embargo, comunicaciones que un pequeño número de pacientes muestran beneficio con el agregado de Vinblastina o Fluoracilo a las citoquinas^{2, 3}.

Como quedaba la duda de cuál era el real rol del IFN- α versus IL-2 para el tratamiento de los tumores renales, un grupo francés presentó en la ASCO 1996 un interesante trabajo (Tabla 4) en el que compara la tasa de respuesta, el período libre de enfermedad al año de observación, y el porcentaje de muertes por toxicidad del tratamiento con IL-2/IFN- α /combinación de ambos. La com-

binación duplicó el porcentaje de respuesta y el período libre de enfermedad (de todos modos pobre) a costa de una respetable cantidad de muertes por toxicidad.

El mismo comentario hecho acerca del tratamiento de los melanomas, cabe para los tumores de riñón. No es mucho lo que obtenemos, pero es lo mejor que tenemos, por ahora. Hasta que no se desarrollen nuevas inmunoterapias y/o drogas citostáticas, el IFN- α sólo o eventualmente en combinación con la IL-2, es el tratamiento recomendado para el tumor de riñón metastásico. El rol del IFN- α en el tratamiento adyuvante de estos tumores, no ha podido ser aclarado todavía, si bien hay varios grupos que lo están intentando. Demostrar beneficio en período libre y sobrevida en un tumor con un comportamiento tan heterogéneo como éste, va ser difícil.

Bibliografía

1. Kirkwood JM, Ernstoff MS. Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 336-52.
2. Proceedings American Society of Cancer Oncology. ASCO 1995.
3. Proceedings American Society of Cancer Oncology. ASCO 1996.
4. Cascinelli N. Evaluation of efficacy of adjuvant IFN- α 2A in melanoma patients with regional node metastasis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 410.
5. Kirkwood JM, et al. Interferon Alfa-2 Adjuvant Therapy of high-risk in resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Group Trial EST 1684 - *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
6. Grab JJ, Dreno B, et al. Results of the French Multicenter Trial on Adjuvant Therapy with IFN- α 2A in resected primary melanoma (> 1,5 mm). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996.