

TRACTAMENT AMB INTERFERÓ EN ELS TUMORS SÒLIDS

RAFAEL ROSELL COSTA

Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital de Badalona Germans Trias i Pujol. Badalona.

Els interferons (INF) són un grup de proteïnes naturals amb potents propietats antivíriques, antiproliferatives i immunomoduladores. Hi ha tres classes principals d'interferons: alfa, beta i gamma. Hi ha dos tipus de receptors cel·lulars per interferó, un per a IFN alfa i beta, i un per a IFN gamma. Els interferons alfa són una família d'almenys 14 proteïnes similars amb un 75% d'homogeneïtat en les seqüències d'aminoàcids. Són produïts per una varietat de cèl·lules com macròfags, limfòcits amb resposta a estímuls de partícules víriques o a l'exposició de productes bacterians. L'INF beta es produeix en fibroblasts i cèl·lules epitelials. Tant l'INF alfa com el beta competeixen pel mateix receptor de superfície cel·lular i s'anomenen IFNs tipus I. L'INF gamma és el producte d'un gen únic i es produït per limfòcits T activats i per les cèl·lules citotòxiques o NK (*natural killers*); aquest IFN s'anomena tipus II o IFN immunitari. Tenen nombrosos efectes en una àmplia varietat de cèl·lules diana: inhibició del creixement cel·lular, alteració de l'estat de diferenciació i del fenotip, interferència en l'expressió oncògena. Àdhuc augmenten l'activitat de cèl·lules citotòxiques T, poden augmentar o reprimir la resposta de les cèl·lules B; o poden produir la diferenciació de monòcits a macròfags citotòxics. Els interferons poden induir l'expressió de certs antígens (Ag) de superfície cel·lular, Ags del complex d'histocompatibilitat major (CHM), en cèl·lules tumorals, possiblement per fer-les susceptibles del reconeixement immunitari. En línies cel·lulars de cèl·lules petites no diferenciades (*oat cell*) s'ha trobat reducció de l'expressió d'Ags HLA-A,B,C i de beta-2 microglobulina. En cèl·lules petites no diferenciades ha estat demostrada la inducció d'Ag HLA-A,B,C i beta-2 microglobulina per interferons. La incubació de cèl·lules petites no diferenciades amb concentracions baixes d'INF alfa i factor de necrosi tumoral (FNT) causa un marcat sinergisme en la inducció d'Ags, beta-2 microglobulina i HLA, comparat amb l'ús d'un sol factor (7). Dosis altes de FNT poden induir antígens classe I del CHM. És possible que aquestes alteracions antigèniques tinguin un rol en la defensa de l'hoste contra tumors amb expressió baixa d'Ags classe I del CHM.

Mecanisme d'acció

L'efecte dominant de l'IFN varia segons la dosi i esquema d'administració, amb efectes d'immunopotenciació a dosis baixes i efectes antiproliferatius sobre les cèl·lules cance-

roses amb dosis altes. Les conclusions d'assaigs clínics amb interferó alfa recombinant assenyalen l'activitat de l'IFN en determinades neoplàsies, però en dosi de 10 a 20 vegades superiors a les emprades en la tricoleucèmia i en limfomes no Hodgkin d'histologia favorable (3).

Els interferons augmenten els Ags classe I del CHM i els de classe II tant en les cèl·lules normals com en les malignes. Això pot ser important en el tractament d'alguns tumors on les cèl·lules canceroses s'escapen del sistema d'immunovigilància per disminució de l'expressió dels gens del CHM i fan que el tumor no sia reconegut per les cèl·lules T citotòxiques (15).

Els interferons han estat referits com a prototip de modificadors de la resposta biològica i no ha estat fins 1981 que la inducció d'IFN humà produït en bacteris mitjançant tècniques de DNA recombinant ha estat possible.

Bases experimentals d'interés en l'ús de l'interferó

Els assaigs en fase I han definit la toxicitat i la màxima dosi tolerable que varia segons la via d'administració endovenosa, intramuscular, subcutànea o en infusió contínua i també segons l'esquema de tractament (diari o intermitent). En una fase I d'IFN gamma comparant diferents vies d'administració, intramuscular, endovenosa, i infusió contínua s'ha comprovat que, només en aquesta darrera modalitat hi havia nivells estables d'IFN sèric i efectes biològics reproduïbles (neutropènia i augment de nivells de beta-2 microglobulina) (5).

Els efectes secundaris que limiten la dosi de l'IFN són símptomes generals de fatiga, disminució de l'estat general, leucopènia i elevació de transaminases. La fatiga és l'efecte més prevalent, i desapareix al cap d'un mes de suspendre l'IFN en molts del malalts amb tricoleucèmia. Un efecte secundari no ben descrit és la disminució de la libido en un 60% dels malalts tractats només amb IFN per la seva tricoleucèmia (3).

Alguns malalts, sobretot aquells amb càncer de ronyó han desenvolupat anticossos neutralitzants després d'un tractament amb IFN alfa, cosa que ha estat acompanyada de disminució de les reaccions tòxiques associades l'IFN.

En assaigs fase II s'han observat diferents freqüències de respostes amb diferents dosi d'IFN. Real (1984) en el tractament del sarcoma de Kaposi va observar que dosis baixes d'IFN eren inefectives, mentre que dosis altes d'IFN α aconseguien un 40% de respostes importants. En 35 malalts les dosis altes (36-54 MU) comportaven 8 remissions completes (23%) i 6 respostes parcials (17%), respostes observades en pell, ganglis i tracte gastro-intestinal (10). La relació dosi-resposta ha estat reproduïda en el melanoma maligne i el càncer renal metastàtic.

L'existència de receptors específics d'IFN en la superfície de les cèl·lules tumorals suggereix la importància de l'IFN alfa com un potencial regulador negatiu del creixement. Les dades d'assaigs en tricoleucèmia i en la leucèmia mieloide crònica assenyalen que li cal un tractament prolongat, amb una aparent manca de resistència farmacològica. L'IFN en la LMC redueix la proporció de metafases cromosoma Ph positives en el moll d'os de malalts amb tractament amb IFN durant molt de temps.

Els mecanismes d'acció dels interferons són complexos. L'interferó s'uneix a receptors específics que desencadenen senyals reguladores al nucli i finalment un canvi en el patró de RNA i de la síntesi de proteïnes, que pot ser estimulador o inhibidor. És difícil resumir tots els canvis transcripcionals coneguts que l'IFN provoca en la cèl·lula maligna, els exemples ben coneguts són: l'augment de l'expressió d'Ags HLA de classe I i estimulació de

l'oligonucleòtid polimerasa 2-5A (2-5A) sintetasa. Els productes de l'activitat de la 2-5A sintetasa estan implicats en l'expressió de diferenciació cel·lular. Com a conseqüència de l'exposició a l'IFN disminueix l'activitat de l'oncogèn C-myc i els productes de l'ornitina descarboxilasa que són induïts quan les cèl·lules passen de la fase G0 a G1 en l'activació del cicle cel·lular (11). En la LMC tractada amb IFN hi ha una inhibició gradual de C-myc associada a la remissió hematològica (12). Tanmateix hi ha proves de sinèrgia entre les propietats antiproliferatives dels IFN i la dels citostàtics. Només certes classes de citostàtics són potenciats per IFN alfa, com el cisplatí i anàlegs, antraciclines i alquilants tals com la ifosfamida i la ciclofosfamida.

L'ús clínic de l'interferó alfa ha demostrat eficàcia antineoplàstica en diversos tumors. És efectiu en la tricoleucèmia, LMC, limfoma indolent, mieloma múltiple, melanoma maligne i carcinomes de ronyó, bufeta i ovari. La resposta antitumoral en tots tret de la tricoleucèmia requereix dosis altes d'IFN alfa que s'associa amb toxicitat que limita el seu ús.

Els interferons activen els macròfags, la fagocitosi, citotoxicitat i llur activitat tumoricida. Donat que els macròfags són presents en l'estroma dels tumors i son capaços de destruir cèl·lules tumorals *in vitro*, la seva activació *in vivo* podria contribuir a frenar el creixement del càncer i la seva disseminació.

Com s'ha dit, una propietat comuna dels interferons és la inducció de l'enzim intracel·lular 2-5A sintetasa en una àmplia varietat de cèl·lules. Mesurant aquest paràmetre es pot correlacionar amb la resposta clínica. En 14 malalts afectats de LMC tractats amb interferó, l'activitat de 2-5A sintetasa era potenciada 100 vegades en els malalts que responien (3 a 317 nmol/mg), però mínimament en malalts resistents (0.9 a 6.7 nmol/mg) (15). Alguns autors han demostrat la importància de la variació circadiària normal en el nombre de limfòcits i de nivells de cortisol plasmàtic i la influència del moment d'administració d'IFN, amb més bona tolerància i menys sensació de fatiga quan l'IFN és administrat a la tarda en lloc del matí (1).

L'IFN gamma és l'immunomodulador més potent, actua sobre la funció dels monòcits, augmenta *in vitro* l'activitat tumoricida; augmenta la producció d'hidrogen peroxidasa (H_2O_2); i augmenta l'expressió de receptors Fc i de HLA-DR.

Assaigs en fase I d'interferó

L'ús d'IFN gamma en la leucèmia limfàtica crònica produeix un augment de beta-2 microglobulina sèrica a partir del segon dia d'administració. La secreció de H_2O_2 dels monòcits perifèrics es troba també augmentada. Durant la resposta s'han demostrat canvis fenotípics. En les cèl·lules del malalt incubades *in vitro* s'observava pèrdua de la capacitat de formació de rosetes amb hematies de ratolí i pèrdua dels Ags BAL i BL3 consistent en la diferenciació de les cèl·lules envers un estadi plasmocitoide més madur (14).

Maluish i altres (6) han estudiat la dosi òptima d'IFN gamma en el melanoma. Foren objecte d'estudi malalts en estadi I (nivells IV i V de Clark) resecats i en estadis II; i reberen IFN gamma intramuscular durant 15 dies a diferents dosis. L'IFN era ben tolerat, i es van donar símptomes generals en la majoria de malalts en dosis altes (0.01, 0.1 i 0.25 mg/m²). No eren produïts canvis biològics apreciables per les dosis més baixes, i les funcions estudiades (activitat NK, producció monocítica de H_2O_2 , receptors Fc i expressió HLA-DR) augmentaven a partir de 0.01 mg/m². La dosi de 0.1 mg/m² subcutània diària era ben tolerada i sembla la més efectiva (6).

Les activitats antitumorals de la interleucina-2 (IL-2) són potenciades per interferons tipus I. En una fase I de combinació de rIL-2 i beta-IFN (5 MU/m² i 10MU/m², respecti-

vament) eren administrats tres cops per setmana durant 4 setmanes a malalts neoplàstics amb progressió després de rebre quimioteràpia. Aquesta combinació va demostrar ser efectiva en melanoma maligne, càncer renal, carcinoma i sarcomes de parts toves. Els autors volen estudiar aquesta combinació endovenosa dos cops per setmana en càncer de còlon i sarcoma de Kaposi relacionat amb la SIDA (5).

Tant l'interferó com la difluorometilornitina (DFMO) han mostrat activitat modesta (15%-20% de respostes) en melanoma maligne. *In vitro* hi ha sinergisme de DFMO i IFN. En 17 malalts amb melanoma es va duu a terme un assaig fase I amb DFMO 4 g/m²/dia oral i IFN 6 MU/m²/dia intramuscular. Els efectes limitadors de la dosi van ser leucòpenia, fatiga i pèrdua de pes. Es van obtenir tres respostes: 1 RP de parts toves, 1 RP de pulmó i fetge i 1 RC de metàstasis hepàtiques (2).

Assaigs en fase II d'interferó

L'IFN alfa ha estat efectiu en alguns tumors sòlids. De vint-i-tres melanomes malignes tractats amb dosis progressives d'IFN alfa, quatre van tenir resposta objectiva durant el primer mes de tractament amb dosis de 10 a 50 MU/dia. Dos malalts amb remissió completa estan lliures de tumor després de dos anys i mig de seguiment (4). En un altre estudi de 56 malalts amb carcinoma renal metastàtic amb IFN alfa recombinat, no hi va haver respostes en 15 malalts tractats amb dosis intramusculars de 2 MU/m²/dia, però en canvi hi hagué un 27% de respostes en 15 malalts més que van rebre 20 MU/m²/dia. En un grup ulterior de 26 pacients a qui es va administrar la dosi més alta, es donà un 31% de respostes objectives (1 RC i 7 RP) (8).

El resum de l'activitat de l'IFN alfa en diverses neoplàsies en estudis fase II ha demostrat efectivitat en sarcoma de Kaposi, carcinoide, melanoma maligne, càncer renal, càncer vesical (intravesical) i càncer d'ovari (intraperitoneal) (13).

Toxicitat de l'interferó

La incidència d'anticossos en l'IFN alfa varia entre el 0% i el 10%. Quesada (8) ha observat una incidència més gran, del 38%, en pacients amb càncer renal. Clínicament el desenvolupament d'anticossos en l'IFN alfa coincideix amb una millora de la fatiga, així com de l'anorèxia, i amb una recuperació dels comptes sanguinis i una normalització de les proves hepàtiques. Aquesta situació es donava especialment en malalts en remissió i és suggerit que la recidiva tumoral precoç s'associa amb el desenvolupament dels anticossos.

La toxicitat aguda es caracteritza per febre, calfreds, taquicàrdia, malestar, miàlgies i cefalees; aquestes manifestacions agudes han estat descrites com a síndrome paragripal que comença al cap de 6 hores de l'administració d'IFN i dura de quatre a vuit hores si no es tracta i és més sever en malalts de més de 65 anys i en dosis altes de 50-120 MU d'IFN alfa. Quan els malalts reben l'IFN diàriament, la febre disminueix d'intensitat i pot desaparèixer al cap de 7-10 dies. Això no passa quan l'administració és intermitent.

La toxicitat subaguda i crònica es caracteritza per fatiga persistent, debilitat, cansament i la falta de participació en les activitats normals; és severa en dosis inferiors a 20 MU/dia. Amb esquemes d'administració intermitent la tolerància és més bona. L'administració a la tarda pot contribuir a una millor tolerància. Es produeix anorèxia en un 30-50% de casos.

Toxicitat orgànica. S'ha pensat que la síndrome de fatiga és una manifestació neurotòxica que afecta sobretot les funcions dels lòbuls frontals. L'existència de metàstasis

cerebrals pot agreujar la toxicitat del sistema nerviós central. L'IFN en dosis superiors a 100 MU provoca somnolència marcada, letargia i canvis EEG propis d'encefalopatia difusa. En combinació amb vinblastina provoca parestèsies.

En el sistema hematopoètic, es produeix leucopènia al cap de poques hores de l'administració d'IFN, amb ràpida recuperació, o no és evident quan l'IFN és aplicat cada tres o més dies d'interval, cosa que suggereix una redistribució dels leucòcits més que mecanisme directe de mielotoxicitat (9). S'observa trombopènia en un 30%-50% de mielomes i només en un 5%-10% dels tumors sòlids. Altres símptomes són toxicitat gastro-intestinal, en forma de nàusees i vòmits en dosis superiors a 10 MU; gust salat o metàl·lic, especialment al principi, en dosi altes; també diarrea; elevació de transaminases en el 25%-30% de casos; proteïnúria en el 15%-20% de casos; alopecia lleugera en malalts que reben l'IFN durant més de 4 mesos; possibilitat d'erupció cutània; activació o empitjorament de psoriasi per interferó alfa recombinant: l'IFN ha estat aïllat del líquid d'ampul·la de lesions psoriàtiques, hi ha estat implicat en la patogènesi de la malaltia.

Cal anar amb compte amb malalts amb història d'infart perquè produeix taquicàrdia, vasoconstricció, cianosi distal, diaforesi i hipotensió sobre el sistema cardíoc-vascular. També hi ha interacció amb altres fàrmacs.

Pal·liatius dels efectes secundaris. Els símptomes tipus gripal es poden controlar amb indometacina, aspirina o corticoides. Les cefalees i la congestió nasal amb antihistaminics. Molts dels símptomes es mitiguen al cap de 7-10 dies i aquestes mesures són necessàries només els primers dies d'administració d'IFN. Quesada i altres (9) han observat que la fatiga i els símptomes sobre el SNC poden alleugerir-se amb metoclopramida.

En resum, els interferons són agents potents amb un ampli ventall de funcions biològiques per dur a terme en nombroses cèl·lules diana i òrgans i amb activitat antitumoral comprovada en la tricoleucèmia, leucèmia mieloide crònica, limfomes de cèl·lules T, sarcoma de Kaposi i en grau moderat en mieloma múltiple, càncer renal, melanoma maligne i limfomes no-Hodgkin.

Bibliografia

1. ABRAM PG, McCLAMROCK E, FOON KA. (1985). Evening administration of alpha interferon. *N Engl J Med* 312: 443-446.
2. CROGHAN M, BOOTH A, MEYSKENS F (1987). A phase I trial of recombinant alpha-interferon (IFN) and difluoromethylornithine (DFMO) in metastatic melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 6: 825.
3. GOLOMB HM (1986). Interferons. Present and future use in cancer therapy. *J Clin Oncol* 4: 123-125.
4. KIRKWOOD JH, ERNSTOFF MS, DAVIS LA (1985). Comparison of intramuscular and intravenous recombinant alpha-2-interferon in melanoma and other cancers. *Ann Intern Med* 103: 32-36.
5. KRIGEL R, PADAVIC K, COMIS R, RUDOLPH A (1987). A phase I study of recombinant interleukin-2 (rIL-2) plus recombinant beta interferon (IFN-B). *Proc Am Soc Clin Oncol* 6: 937.
6. MALUISH AE, URBA WJ, GORDON K, OVERTON WR, COGGIN D, CRISP ER, WILLIAMS R, SHERWIN SA, LONGO DL, STEIS RG (1987). Determination of an optimum biological response modifying (BRM) dose of interferon gamma in melanoma patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 6: 987.
7. MARLEY G, DOYLE A (1987). Synergy of tumor necrosis factor (TNF) and alpha-interferon (aIFN) in inducing HLA antigens in small cell lung cancer (SCLC) cells. *Proc Am Soc Clin Oncol* 6: 963.
8. QUESADA JR, RIOS A, SWANSON D, TROWN P, GUTTERMAN JU (1985) Antitumor activity of recombinant-derived interferon alpha in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 3: 1522-1528.

9. QUESADA JR, TALPAZ M, RIOS A, KURZROCK R, GUTTERMAN JU (1986). Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review. *J Clin Oncol* 4: 234-243.
10. REAL FX, KROWN SE, KRIM M, MYSKOWSKI PL, SAFAI B, OETGGEN HF (1984). Treatment of Kaposi's sarcoma (KS) with recombinant leukocyte A interferon (rIFN-aA). *Proc Am Soc Clin Oncol* 3: 211.
11. SANS SABRAFEN J, ROSELL COSTA R (1976) Bases esenciales de citocinética y biología tumoral en orden a su aplicación a la moderna quimioterapia antineoplásica. En *Manual de Quimioterapia Antineoplásica*. 1-10. Ediciones Toray, Barcelona.
12. SMITH JF (1988). Guidelines for the use of intron A (interferon alpha-2b) in clinical oncology: lessons from the laboratory. *Cancer Treat Rev* 15 (Suppl A): 3-6.
13. SPIEGEL RJ (1987). Clinical overview of alpha interferon. Studies and future directions. *Cancer* 59: 626-631.
14. VADHAN-RAJ S, AL-KATIB A, BHALLA R, PELUS L, NATHAN CF, SHERWIN SA, OETTGEN HF, KROWN SE (1986). Phase I trial of recombinant interferon gamma in cancer patients. *J Clin Oncol* 4: 137-146.
15. URBA WJ, MALUISH AE, LONGO DE (1987). Strategies for immunological monitoring. In *Cancer Chemotherapy and Biological Response Modifiers*. H.M. Pinedo, D.L. Longo, B.A. Chabner (ed.) Elsevier, Amsterdam, p 484-501.