

Hospital Docente "Dr. Salvador Allende"

INTERFERÓN Y CÁNCER DE MAMA AVANZADO

Dr. Cristóbal Almenteros Castro,¹ Dra. Teresa Santiago Pérez,² Dr. José Miguel González Barcena¹ y Dr. José Rodríguez Santiago³

RESUMEN

Se realiza un estudio exploratorio para identificar posibles beneficios en la utilización del interferón ALPHA leucocitario como terapéutica de apoyo en el cáncer de mama, para lo cual le fue administrado un esquema terapéutico a 20 pacientes en estadios III y IV. El intervalo libre de enfermedad fue mayor de 1 año como promedio. Las $\frac{3}{4}$ partes de las metástasis tumorales mostraron una estabilidad o regresión durante el tratamiento. La reacción adversa más frecuente encontrada fue la fiebre. La letalidad de nuestra serie en el período de observación de 6 meses fue de un 40 %. Los resultados apuntan hacia un efecto complementario del interferón ALPHA leucocitario en el tratamiento del cáncer avanzado de la mama.

Descriptor DeCS: INTERFERON ALFA/uso terapéutico; NEOPLASMAS DE LA MAMA/quimioterapia.

El cáncer de mama ocupa el primer lugar entre los cánceres de la población en Cuba, siendo su incidencia de 25,9 x 100 000 mujeres y su tasa anual de mortalidad de 13,5.¹

El tratamiento de esta entidad ha tenido una evolución notable. Recientemente los esfuerzos se han encaminado hacia el campo de la inmunoterapia oncológica.

El interferón (INF) descubierto en 1957 por *Isaac* y *Linderman* en el Instituto Nacional de Investigaciones Médicas de Londres, se define como una cadena de

péptidos que ejercen una actividad inespecífica en células homólogas a través de procesos metabólicos celulares que incluyen el ácido ribonucleico (RNA) y la síntesis de proteínas.²⁻⁴

Se le considera responsable de las siguientes acciones biológicas:

- inhibe la proliferación celular
- estimula la actividad citotóxica linfocítica
- estimula la actividad fagocítica y tumoricida de macrófagos
- estimula la expresión de antígenos de superficie

¹ Especialista de I Grado en Cirugía.

² Especialista de II Grado en Cirugía General. Profesora Auxiliar.

³ Interno del Hospital.

Las propiedades antitumorales del INF fueron descubiertas por *Kurt Paucker* en 1962⁵ y se plantea que actúan por 2 mecanismos:^{3,5,6}

- efecto antiproliferativo directo
- efecto inmunomodulador

En Cuba a partir de 1981 se utiliza por primera vez el interferón leucocitario humano en un brote de dengue hemorrágico, con resultados favorables, lo que abre el camino a su utilización en diversas entidades virales, neoplásicas y de otras etiologías.

En 1986 se presenta en La Habana el primer estudio piloto del INF en el tratamiento del cáncer de mama, con resultados positivos a corto plazo en 5 pacientes.

Motivados por la escasa experiencia acumulada y con el apoyo en los resultados obtenidos se decide desarrollar un estudio exploratorio que permita identificar posibles beneficios para futuras investigaciones en la utilización del interferón *ALPHA* leucocitario como agente coadyugante en el tratamiento del cáncer de mama en estadios avanzados.

MÉTODOS

Se estudiaron 20 pacientes tratados en el Servicio de Mastología del Hospital Docente "Dr. Salvador Allende", en el período comprendido entre enero 1993 y junio 1995 con diagnóstico histológico de cáncer de mama, con el requisito indispensable de que las pacientes se encontraran en estadios avanzados (III y IV).

ENSAYO TERAPÉUTICO

Para medir en forma exploratoria conjuntamente con el tratamiento convencional aplicado según el manual de procedi-

mientos tecnológicos del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) se utilizó el interferón *ALPHA* leucocitario humano de producción nacional en el siguiente esquema terapéutico:

- 6 millones de Uds. IM diario durante 1 mes
- 6 millones de Uds. IM, 3 veces por semana durante 2 meses
- 6 millones de Uds. IM, 1 vez por semana durante 6 meses

Los pacientes fueron seguidos en consulta de evaluación a intervalos de 1 mes durante el primer semestre y a partir de éste, cada 2 meses hasta completar un período de observación de 30 meses.

La valoración clínica fue complementada con estudios periódicos de RX de tórax, encuesta ósea, gammagrafía hepática y cerebral, ultrasonografía hepática y estudios de laboratorio, como hemogramas, y pruebas de función hepática y renales.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN

INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD

Período de observación en el que no se detectan manifestaciones clínicas relacionadas con la enfermedad evaluada.

RECAÍDA

Período caracterizado por la aparición o el recrudecimiento de síntomas y/o lesiones objetivas asociadas a la evolución de la enfermedad.

EVALUACIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES METASTÁSICAS

REGRESIÓN

Disminución de más del 50 % del diámetro de las lesiones medibles así como

mejora objetiva en lesiones evaluables pero no medibles.

ESTABILIZACIÓN

No existencia de cambios o disminución del diámetro menor del 25 % en las lesiones medibles por un período mínimo de 8 semanas.

PROGRESIÓN

Incremento del tamaño de cualquier lesión medible así como empeoramiento objetivo de los síntomas de lesiones evaluables, pero no medibles o la aparición de otras lesiones simultáneas.

El intervalo libre de la enfermedad (ILE) y la letalidad fueron medidos a los 6, 18 y 30 meses.

RESULTADOS

El 60 % de las enfermas estudiadas habían recaído al menos una vez a los 30 meses, y de éstas el 40 % lo hicieron en 2 ocasiones (tabla 1).

En la tabla 2 se analizan las recaídas según estadio clínico de la enfermedad.

En la tabla 3 se expresan las localizaciones metastásicas más frecuen-

tes en el universo de pacientes estudiadas.

TABLA 1. *Cáncer de mama e interferón. Frecuencia según número de recaídas. Hospital Dr. Salvador Allende, Enero 1993 - Enero 1995*

Recaídas N = 20	Número	%
No recaídas	8	40
Una recaída	2	10
Dos recaídas	8	40
Tres recaídas	2	10

Fuente: Historias Clínicas.

TABLA 2. *Cáncer de mama e interferón. Relación entre los estadios clínicos y el número de recaídas. Hospital Dr. Salvador Allende, Enero 1993 - Junio 1995*

No. de recaídas	Estadio III		Estadio IV	
	No.	%	No.	%
No recaídas	6	67	2	18
Una recaída	0	-	2	18
Dos recaídas	1	11	7	64
Tres recaídas	2	22	0	-
Total	9	100	11	100

Fuente: Historias Clínicas.

La letalidad global del estudio fue de un 40 % como se aprecia en la tabla 4.

Las reacciones adversas al medicamento se expresan en forma gráfica en la figura.

TABLA 3. *Cáncer de mama e interferón. Evolución de las metástasis. Hospital Dr. Salvador Allende, Enero 1993 - Junio 1995*

Localización	Regresión			Progresión		Estabilización	
	No.	No.	%	No.	%	No.	%
Pleurop.	6	3	50	2	33	1	17
Hepáticas	5	2	40	2	40	1	20
Óseas	4	1	25	1	25	2	50
Cutáneas	3	1	33	1	33	1	33

Fuente: Historias Clínicas.

TABLA 4. Cáncer de mama e interferón. Resultados según cortes evaluativos. Hospital Dr. Salvador Allende, Enero 1993 - Junio 1995

Resultados	6 meses		18 meses		30 meses	
	No.	%	No.	%	No.	%
ILE	19	95	16	80	12	60
Fallecidos	1	5	4	20	8	40
Total	20	100	20	100	20	100

Fuente: Historias Clínicas.

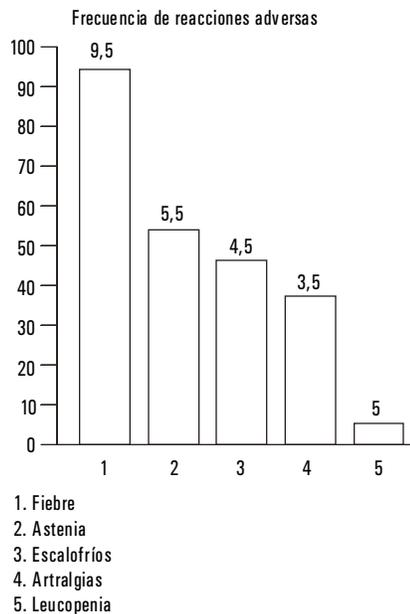


Fig. Frecuencia de reacciones adversas.

DISCUSIÓN

El 60 % de las pacientes estudiadas habían recaído al menos una vez a los 30 meses, y de éstas el 40 % lo hicieron en 2 ocasiones, cifra que se considera aceptable si se tiene en cuenta que el 55 % de las pacientes se encontraban en estadio IV para lo cual la posibilidad, al menos teórica de recaída es de 100 % (tabla 1).

En la tabla 2 se analizan las recaídas según estadio clínico de la enfermedad; Pascual⁷ reporta cifras de 38 % de recaídas a los 18 meses y 55 % a los 2 años para pacientes en estadio III en los cuales utilizó tratamiento convencional.

Los autores a nivel internacional tienen discrepancias en cuanto al orden de frecuencia que ocuparía el órgano metastásico y así encontramos que Baker⁸ y Domieri⁹ en sus series, respectivamente, plantean como localización más frecuente, la ósea, siguiéndole en orden, pulmón, ganglios e hígado. Sin embargo, otros autores no tienen este orden.^{10,11}

En este trabajo las localizaciones metastásicas por orden de frecuencia fueron: pleuropulmonares, hepáticas y óseas (tabla 3).

Ya han sido reportados por otros investigadores resultados alentadores por el uso del interferón en el tratamiento del cáncer avanzado de mama, y se ha enfatizado en la localización de la enfermedad metastásica como factor pronóstico.¹²⁻¹⁴

En este estudio se obtiene un resultado favorable en las localizaciones pulmonares y óseas (regresión + estabilidad).

Se invocan otras teorías para explicar los efectos antitumorales del interferón, sin embargo, no queda claro, cual de las tantas propiedades biológicas de esta molécula es la responsable de éstos. Las células de los cultivos de tejidos de cáncer mamario, han mostrado ser altamente sensibles a los efectos antiproliferativos (*in vitro*) de los diferentes tipos de interferones.^{14,15}

El interferón puede estar afectando las células supresoras que inhiben la capacidad de los linfocitos B de segregar inmunoglobulinas.¹⁷⁻¹⁹ En adición, el interferón tiene una profunda influencia en

la estructura superficial de las células, incluyendo la expresión incrementada de los antígenos superficiales, el fortalecimiento de la membrana y la modificación de la expresión fenotípica de las características de la superficie celular.^{20,21}

Por último, las propiedades de intensificación inmunológica de este material, puede jugar un importante papel en la regresión del tumor.²¹

En la tabla 4 se muestra que la letalidad global del estudio fue de un 40 %, cifra que se considera aceptable, pues los reportes tanto nacionales como extranjeros de mortalidad para estadios avanzados utilizando diversas modalidades de tratamiento oscilan entre el 46 y el 72 %.

La figura señala las diversas reacciones adversas del medicamento y éstos coinciden con los resultados expuestos en la literatura.¹³⁻²²

CONCLUSIONES

1. La localización metastásica pulmonar fue la más frecuente en nuestro grupo de estudio.
2. El intervalo libre de enfermedad fue como promedio mayor de 15 meses.
3. La letalidad de nuestra serie fue de un 40 %.
4. Las metástasis pulmonares, hepáticas y óseas evolucionaron en más del 60 % satisfactoriamente.
5. La fiebre fue la reacción adversa más frecuentemente asociada al uso del interferón.
6. El uso del interferón evidenció efectos beneficiosos en el tratamiento del cáncer de mama.

SUMMARY

An exploratory study was conducted to identify possible benefits in the use of leukocyte interferon-alpha as support therapeutics in breast cancer. A therapeutic scheme was administered to 20 patients in stages III and IV. The disease free interval was over a year as an average. 3/4 parts of tumoral metastases showed stability or regression during treatment. The most frequent adverse reaction was fever. Lethality in our series in the period of observation of 6 months was 40 %. The results showed a complementary effect of leukocyte interferon-alpha in the treatment of advanced cancer.

Descriptores DeCS: INTERFERON ALFA/uso terapéutico; NEOPLASMAS DE LA MAMA/quimioterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Registro Nacional de Cáncer INOR Ciudad de La Habana, 1995.
2. Issac A. Lindermann J: Virus Interference. The interferon. Proc. R. Soc. Lond (Bio.) 1957:147,258-67.
3. Petska S: Purificación y fabricación de interferones humanos. Investigación y Ciencia 1983:85,18-25.
4. Documento CIBA-GEIGY: Foro internacional para el médico, Suiza. De CIBA-GEIGY 1987.
5. Johnson H.M. Baron S: Interferon effects on the immune response and the mechanism of activation of the celula response. C.R.C. Rev. Biochim 1976:4,203-27.
6. Strander H: Tratamiento de enfermedades malignas con interferón ALPHA humano. Memorias del primer seminario cubano sobre interferón, La Habana, 1983:383-390.
7. Pascal R.M. Estudio sobre el pronóstico del cáncer mamario. Receptores de estradiol y progesterona y su asociación con la recaída a corto plazo. Rev.Cub. Oncol 1986:2:56-63.
8. Baker R.R.: Valoración preoperatoria de los pacientes con cáncer de mama. Clin.Quir.Nort. América. 1978:4,681-84.
9. Domieri A.A.: Role of preoperative bone scanning in carcinoma of the breast. Sur Giocol. Obst. 1976:142:722-26.
10. Hagensen C.D.[Diseases of the breast. Philadelphia W.B. Saunders 2da. Ed. 1971:331-35.
11. Sugarbaker P.H.: Detection of hepatic metastases from cancer of the breast. Ann J. Surg 1977:133,531-35.

12. Falcoff E.: Clínica del interferón. Experiencia del uso del interferón de fibroblastos en pacientes con cáncer de mama. 1er Seminario Cubano sobre interferón. La Habana 1985,212-217.
13. Ixic. D.: Application of human leukocyte interferon in patient with urinary -bladder, papillomatosis, breast cancer and melanoma. Lancet 1981:1,1022-24.
14. Uno K. Takema, Hidaka S., Tanava R., Konishir Katot: Induction of antitumor activity in macrophages by micoplasmas in concert with interferon. Cancer immunology immunotherapy 1990:32(1),22,Oct.
15. Balkwill F., Watling D., Taylor Papadimitroc I.: Inhibition on lymphoblastoid interferon on growth of cells derived from the human breast. Int. I. Cancer 1978:22,258-65.
16. Greenberg P.L. Mosny S.A.: Cytotoxic effects of interferon in-vitro on granulocytic progenitor cells. Cancer 1979:1974-99.
17. D.M. Sylvester, S.Y. Liu and G.G. Meadows.: Argumentation of antimetastatic activity of interferon and tumor necrosis factor by Heparin. Immunopharmacology and Immunotoxicology. 1990:12(2),161.
18. Libby E. Stephen B., Douglas P., Keneth A., Eugene L., Daniel I: Daniel I: The effects of an interiesiional sustained - relerse formulation of interferon ALPHA - 2B on basal cell carcinomas Arch. Dermatology 1990:126(8),1029-32.
19. Pieffer L.N., Wang E. Tamm I.: Altered celular proportions of interferon treated human fibroblastic. I. Cell Biol 1978:79,83-85.
20. Sudip K., Dhananjaya V. And Ganes S.: Gene induction by interferon. Functional complementation between trans-acting factors induced by ALPHA interferon and Gamma interferon. Molecular and Cellular. Biology 1990:10(10)5055-63.
21. Gutterman J.O.: Leukocyte interferon - induced tumor regression in human metastatic breast cancer, multiple myeloma and malignant lymphoma. Ann Intern Med: 1980:93,399-406.

Recibido: 28 de diciembre de 1998. Aprobado: 11 de enero de 1999.

Dr.*Cristóbal Almenteros Castro*. Hospital Docente "Salvador Allende". Calzada del Cerro y Domínguez, Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.