

Efficacia dell'immunoterapia con dosi molto basse di Interleuchina-2 e Interferone alfa in pazienti con carcinoma renale metastatico

R. Giacosa¹, G. Tomasello¹, R. Santi¹, L. Pavone¹, R. Passalacqua², S. Andrulli³, C. Buzio¹

¹ Dipartimento di Clinica Medica, Nefrologia e Scienze della Prevenzione, Università degli Studi di Parma, Parma

² Divisione di Oncologia, Azienda Ospedaliera di Parma, Parma

³ Divisione di Nefrologia, Azienda Ospedaliera di Lecco, Lecco

Riassunto

Premesse. Il carcinoma renale metastatico (CRM) possiede un'intrinseca resistenza sia alla chemioterapia che alla radioterapia e ormonoterapia. L'immunoterapia, specificatamente l'uso di Interleuchina-2 (IL-2) e Interferone α -2 (IFN α -2), rappresenta al momento il trattamento più efficace e più largamente usato anche se non esiste uno schema terapeutico ottimale di riferimento.

Scopo di questo studio è valutare, in una serie consecutiva di cinquanta pazienti affetti da CRM, l'efficacia clinica, la tossicità e le modificazioni dell'immunità cellulare indotte da un'immunoterapia a dosi molto basse di IL-2 e IFN α -2, somministrate a tempo indefinito, indipendentemente dalla risposta terapeutica osservata.

Metodi. IL-2 è stata somministrata sottocute al dosaggio di 1×10^6 UI/m² ogni 12 ore nei giorni 1 e 2, seguita da 1×10^6 UI/m² una volta al giorno nei giorni 3-5 della settimana; contemporaneamente IFN α -2 è stato somministrato intramuscolo al dosaggio di 1.8×10^6 UI/m² nei giorni 3 e 5 della settimana. Quattro settimane di terapia costituivano un ciclo terapeutico; i cicli erano ripetuti a tempo indeterminato, ogni 4 mesi, sia nei pazienti responsivi che in quelli in progressione.

Risultati. Dei quarantuno pazienti valutabili per risposta, uno (2.4%) ha ottenuto una risposta completa e cinque (12.2%) una risposta parziale. Cinque pazienti (12.2%) hanno avuto una stabilizzazione, trenta (73.2%) hanno mostrato una progressione della malattia. La tossicità è stata lieve-moderata: grado 1 e 2 OMS. La sopravvivenza è stata del 47% a 36 mesi. Linfociti, eosinofili e cellule Natural Killer (CD56⁺ e CD3⁻ CD56⁺) erano significativamente incrementati dalla terapia. Tra i trenta pazienti in progressione, due pazienti hanno presentato una risposta tardiva e completa, rispettivamente dopo 4 e 16 cicli di immunoterapia.

Conclusioni. In pazienti con CRM, un trattamento a lungo termine con basse dosi di IL-2 e IFN α -2 determina significativi effetti immunologici, condiziona percentuali di risposta e sopravvivenza simili a quelli ottenibili con dosi più alte, ma con una tossicità molto più contenuta.

PAROLE CHIAVE: Immunoterapia, Interleuchina-2, Interferone alfa, Carcinoma renale metastatico

Long-term immunotherapy in advanced renal cell cancer

Background. Metastatic renal cell cancer (mRCC) displays inherent multi-drug resistance; hormonotherapy and radiotherapy are equally ineffective. Immunotherapy using Interleukin-2 (IL-2) and Interferon α -2 (IFN α -2) is the only reliable option, but the optimal therapeutic schedule of these drugs has yet to be determined. The present study is aimed to evaluating the clinical response, toxicity and effects on cell-mediated immunity of very-low doses of IL-2 and IFN α -2 in fifty consecutive patients with mRCC. The cycles were chronically repeated in responding and in progressing patients.

Methods. IL-2 was administered sc. at a dose of $1 \times 10^6 \text{IU/m}^2$ every 12 hours on days 1 and 2, followed by $1 \times 10^6 \text{IU/m}^2$ once a day on days 3-5; concomitantly, IFN α -2 was given im. as $1.8 \times 10^6 \text{IU/m}^2$ on days 3 and 5 of the week. Four-week treatment cycles were repeated indefinitely at 4-month intervals, both in responding and in progressing patients.

Results. forty-one patients were evaluable for treatment response. One (2.4%) had a complete response and five (12.2%) had a partial response; five patients (12.2%) showed a stable disease and thirty (73.2%) were evaluated as having progressing disease. Treatment-related toxicity was limited to WHO grades 1 and 2, only. The overall survival rate was 47% at 36 months. Lymphocytes, eosinophils and Natural Killer cells (CD56+, CD3-CD56+) were significantly increased by subsequent cycles. Interestingly, two out of thirty progressing patients showed a late and complete response: after 4 and 16 treatment cycles, respectively.

Conclusions. in mRCC patients, very-low doses of IL-2 and IFN α -2 immunotherapeutic cycles, chronically repeated, determine significant immunological changes and produce response and survival rates similar to those obtained using higher doses, with toxicity being much lower. (*Giorn It Nefrol* 2000; 17: 237-44)

KEY WORDS: Immunotherapy, Interleukin-2, Interferon alpha, Metastatic renal cell cancer
