

Uso de combinación de interferones alfa y gamma en pacientes con tumores renales avanzados sin opción terapéutica.
Use of a combination of alpha and gamma interferons in patients with advanced kidney tumors without therapeutic option.

MsC. María Margarita Ríos Cabrera¹

DrC. Iraldo Bello Rivero²

DrC. Javier Cruz Rodríguez³

¹ Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba. Correo: mariamrc@infomed.sld.cu

² Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba.

³ Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro", Santa Clara, Cuba. Correo: javiercruzr@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los pobres resultados de sobrevida en pacientes con tumores renales avanzados y recurrentes conducen a la búsqueda de modalidades terapéuticas con impacto en la supervivencia. La mezcla de interferones alfa/gamma es novedosa, con evidencias de aumento de supervivencia en tumores sólidos en condiciones de seguridad.

Objetivos: Proponer el tratamiento con combinación de interferones alfa y gamma en pacientes con tumores renales avanzados, recurrentes y sin otras opciones terapéuticas.

Métodos: Se realizó una investigación clínica controlada en el Hospital "Arnaldo Milián Castro" de Santa Clara, de mayo 2009 a diciembre 2020. Se evaluó supervivencia y seguridad. Pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico recibieron tratamiento con mezcla de interferones por vía subcutánea, se empleó como control histórico un estudio de tratamiento de carcinoma renal de células claras con interferón alfa. Se obtuvo aprobación del Comité de Ética de la Investigación y se realizó proceso de consentimiento informado a los pacientes, previo a la inclusión.

Resultados: Se incluyeron 56 pacientes, 32 en el grupo experimental y 24 en el grupo control, ambos grupos fueron comparables. La Supervivencia Libre de Progresión y la Supervivencia Global fueron significativamente superiores grupo experimental. No se presentaron eventos adversos graves con relación de causalidad demostrada con la mezcla de interferones en ninguno de los pacientes tratados. Los eventos descritos, leves o moderados, corresponden a lo reportado para los interferones.

Conclusiones: La mezcla de interferones fue segura y efectiva para los enfermos con cáncer renal avanzado o metastásico.

Palabras claves: cáncer renal, inmunoterapia, interferones

RESUME

Introduction: The poor survival results in patients with advanced and recurrent renal tumors lead to the search for therapeutic modalities with an impact on survival. The mixture of alpha/gamma interferons is novel, with evidence of increased survival in solid tumors under safe conditions.

Objectives: To propose treatment with a combination of alpha and gamma interferons in patients with advanced, recurrent kidney tumors and without other therapeutic options.

Methods: A controlled clinical investigation was carried out at the "Arnaldo Milián Castro" Hospital in Santa Clara, from May 2009 to December 2020. Survival and safety were evaluated. Patients with advanced

or metastatic renal cancer received treatment with a mixture of interferons subcutaneously, a study of treatment of clear cell renal carcinoma with interferon alpha was used as a historical control. Approval was obtained from the Research Ethics Committee and an informed consent process was carried out on the patients prior to inclusion.

Results: 56 patients were included, 32 in the experimental group and 24 in the control group, both groups were comparable. Progression Free Survival and Overall Survival were significantly higher in the experimental group. There were no serious adverse events with a proven causal relationship with the interferon mixture in any of the treated patients. The events described, mild or moderate, correspond to those reported for interferons.

Conclusions: The interferon mixture was safe and effective for patients with advanced or metastatic kidney cancer.

Palabras clave: kidney cancer, immunotherapy, interferons

I. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) se consideraba una neoplasia poco frecuente, pero en las últimas décadas su incidencia ha experimentado un incremento llamativo^(1,2), suma un 80-85% de los tumores malignos renales, es el más agresivo de los cánceres urológicos y supone el 3% de los tumores del adulto⁽³⁾. De forma global, representa la sexta causa de muerte por cáncer con 95.000 decesos anuales en el mundo⁽⁴⁾. Las causas del origen del CCR es desconocida, con múltiples factores de riesgo ambientales y genéticos, que se relacionan de forma más o menos directa con el mismo. En el primer grupo se describen el tabaquismo y el alcoholismo, la hipertensión arterial, factores dietéticos, entre otros. Entre los factores de riesgo genéticos se consideran los síndromes hereditarios⁽⁵⁾.

En el pasado, las opciones de tratamiento para el CCR han sido limitadas. La cirugía radical supone el único tratamiento eficaz potencialmente curativo del cáncer de riñón localizado^(6,7). También está indicada en estadios regionalmente más avanzados; por ejemplo, en los tumores que invaden la vena cava o que presentan mínima enfermedad adenopática^(8,9). Después del tratamiento radical un porcentaje variable de pacientes puede presentar, en función del estadio, progresión local o sistémica. En general, la supervivencia sin progresión de la enfermedad se sitúa entre uno y 2 años^(10,11).

La mayoría de los tipos de cáncer de riñón son resistentes a la quimioterapia.

Las terapias dianas que han sido aprobadas por la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) para su uso en los CCR metastásicos (CCRM) incluyen al sorafenib, el bevacizumab + IFN- α , sunitinib, temsiromilus, everomilus y pazopanib⁽¹²⁾. El sorafenib es un inhibidor multikinasa contra el receptor de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-R), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R) y gen Ras. En el estudio R-2012/2019-3602-007 donde se incluyeron pacientes con CCR en progresión, se obtuvo una SLP de 8,6 meses, independiente del factor de riesgo, la edad, tratamientos previos o presencia de metástasis. La SG fue de 71 meses⁽¹³⁾. Este tratamiento fue aprobado para los CCRM en el 2005 por la FDA. El anticuerpo monoclonal anti-VEGF, Bevacizumab (se une al VEGF y lo neutraliza) administrado por vía intravenosa y combinado con IFN- α aplicado por vía subcutánea, fue aprobado para el tratamiento del CCRM en el 2009. En el estudio IMmotion la SLP fue de 11,2 meses y la SG de 33,6 meses⁽¹⁴⁾. Otros inhibidores de cinasas aprobados para el tratamiento de CCRM son el sunitinib (diana para PDGFRs,

VEGFRs y c-kit.), el pazopanib (diana para PDGFRs, VEGFRs y c-kit), el axitinib (bloquea el VEGF), así como temsirolimus y everolimus (inhibidores de enzima mTOR). Un estudio comparativo entre sunitinib y pazopanib evidencia SLP de 8 meses en ambos grupos, y SG de 22/21 meses respectivamente, siendo notable la toxicidad del sunitinib⁽¹⁵⁾. Los estudios Keynote 426 y Javelin 101 con axitinib muestran una SLP de 12 y 15 meses. El estudio Checkmate 025 con everolimus como segunda línea, mostró SLP de 4,4 y una SG de 19,6 meses⁽¹⁴⁾. El temsirolimus plantea 5,4 meses de SLP y 8,7 de SG⁹¹. Estas terapias dianas inducen pocas respuestas completas en los enfermos, no han sido curativas y han mostrado toxicidad, sin lograr beneficios notables en la supervivencia.

Existe una necesidad clínica insatisfecha de enfoques tolerables y eficaces para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado o metastásico de células renales.

Los IFNs fueron los primeros reguladores endógenos con acción anti-angiogénica. Los IFNs- α y β tienen un mayor efecto antiproliferativo y antiviral y el IFN- γ una actividad inmunorreguladora superior. Los IFNs- α y - γ ejercen sus funciones a través de caminos de señalización diferentes pero relacionados, que contemplan a los receptores de membrana específicos para cada uno de estos IFNs, los que unen a las proteínas activadoras de quinasas Janus-quininas (JAK), y los activadores de la transcripción y traductores de la señal (STAT, *Signal Transducers and Activators of Transcription*), que propagan la señal hacia el núcleo de las células donde se encuentran los genes que responden a estos dos IFNs^(16,17). Después de la activación de las JAKs por fosforilación en tirosinas específicas, los STATs forman homo y heterodímeros a través de fosforilaciones mutuas. Los dímeros de STAT-1 se unen a secuencias en los promotores de los genes inducibles por IFN- γ , llamadas secuencias activadas gamma (GAS). Los dímeros de STAT-1 y los heterodímeros de STAT-1/2 se unen a una proteína p48 (IRF-9), miembro de la familia de los factores reguladores de IFN (IRF). El trímero resultante llamado factor 3 estimulado por IFN (ISGF3) se une a los elementos reguladores estimulados por IFN (ISRE) situados en genes estimulables por IFN- α , que es distinto del GAS. Los ISRE manejan la expresión de los genes regulados por los IFN- α y - β de algunos genes regulados por IFN- γ . Otros factores transcripcionales también participan de las interacciones a nivel de las regiones reguladoras del ADN^(18,19). Esta forma de accionar permite que al ocupar una porción de los receptores de IFNs se logren efectos importantes, con unas pocas moléculas de IFN ocupando sus receptores generan una cascada de fosforilaciones sobre un número de factores transcripcionales que a su vez activan a otros. Este efecto de amplificación hace a los IFNs moléculas con una potencia biológica extraordinaria, dependiente del número de receptores presentes en las células dianas del tratamiento^(20,21).

Desde 2011 se ejecuta en el Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro” de Villa Clara, Cuba, un proyecto de investigación para evaluar la efectividad y seguridad de una combinación de interferones en pacientes con tumores renales en estadios avanzados, sin otras opciones terapéuticas disponibles.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Se ejecutó un proyecto de investigación clínica, diseñado con la finalidad de conocer la factibilidad de empleo de una combinación de interferones diseñada en Cuba y no utilizada para estos fines, en el tratamiento de tumores avanzados de riñón, en condiciones de seguridad para los pacientes. Se trató de una investigación longitudinal prospectiva., realizada en Cuba, provincia Villa Clara, en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario Arnaldo Milián Castro, desde mayo de 2009 a diciembre de 2020. Se comparó la mezcla de interferones con un control histórico con interferón alfa, resultado de un estudio clínico ejecutado en la misma institución de salud. Se realizó con los pacientes aquejados de carcinoma renal de alto riesgo,

después de realizada la nefrectomía o biopsia de la lesión, que correspondían al área de la oncología como determinante de salud. Se consideró la muestra intencional, consistente en series de casos consecutivos en las cuales la inclusión de los pacientes se ejecutó siguiendo criterios de inclusión y exclusión. La variable principal fue la seguridad terapéutica, dada por la proporción de pacientes con eventos adversos graves. Las variables secundarias fueron la SG y la SLP, considerando ambas de forma global en toda la muestra y también por estratificación de riesgo en cuanto a estadio tumoral y grado nuclear de Furhman, así como los eventos adversos presentados. Para las variables de eficacia se empleó el modelo de regresión de riesgos proporcionales o regresión de Cox, representado mediante tablas y curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, empleándose el test de Ji cuadrado en todas las evaluaciones de supervivencia realizadas.

El proyecto de investigación fue sometido a revisión por el Consejo Científico Institucional y el Comité de Ética de la Investigación Clínica. Se determinó que se ajustaba a la Declaración de Helsinki, y se llevó a cabo según los códigos nacionales e internacionales de ética y regulaciones legales vigentes en Cuba (Normas de Buenas Prácticas Clínicas, CECMED 2001), así como en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización.

II.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se incluyeron 56 pacientes, 32 en el grupo experimental y 24 en el control. Se evaluaron las características demográficas y de base de ambos grupos, luego del análisis estadístico, se consideró que resultaron comparables al inicio de la investigación. Con respecto al estadio tumoral, en ambos grupos prevaleció el estadio III en más del 60% de los pacientes, mientras el estadio IV se presentó en el 37.5 y 33.3% para los grupos experimental y control respectivamente. Resultó mayor la presencia de metástasis al momento de la inclusión en el grupo experimental con el 21.9% frente al control con solamente el 4.2%.El tipo histológico predominante resultó el carcinoma de células claras, con 71.8 y 91.6% respectivamente para grupo experimental y control. El grado nuclear de Fuhman es el sistema de graduación histológica más aceptado en el CCR y aunque puede verse afectado por discrepancias intra e interobservadores, es un factor pronóstico independiente⁽²²⁾. En el estudio se constató prevalencia de pacientes con Furhman 2 y 3 en ambos grupos, cinco pacientes (15.6%) en el grupo experimental presentaron Furhman grado 4.La Escala de ECOG es una de las muchas maneras de determinar la capacidad funcional de los pacientes. Está reconocida y validada a nivel internacional y tiene valor pronóstico individual⁽²³⁾. En este estudio, para el grupo control el 58.33% se incluyó con un ECOG de 1, mientras en el grupo experimental el 78.12% inició el tratamiento con ECOG 1. En ningún escenario prevaleció una capacidad funcional óptima.

A. Evaluación de efectividad

- *Supervivencia libre de progresión y supervivencia global por grupo de estudio.*

Se realizaron tres evaluaciones de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y de Supervivencia Global (SG) a los 12 y 24 meses y al cierre del estudio, tabla 1. Las curvas de supervivencia de Kaplan Meir se muestran en la figura 1. En las tres evaluaciones los resultados son superiores en el GE, resultando estadísticamente significativas respecto al GC.

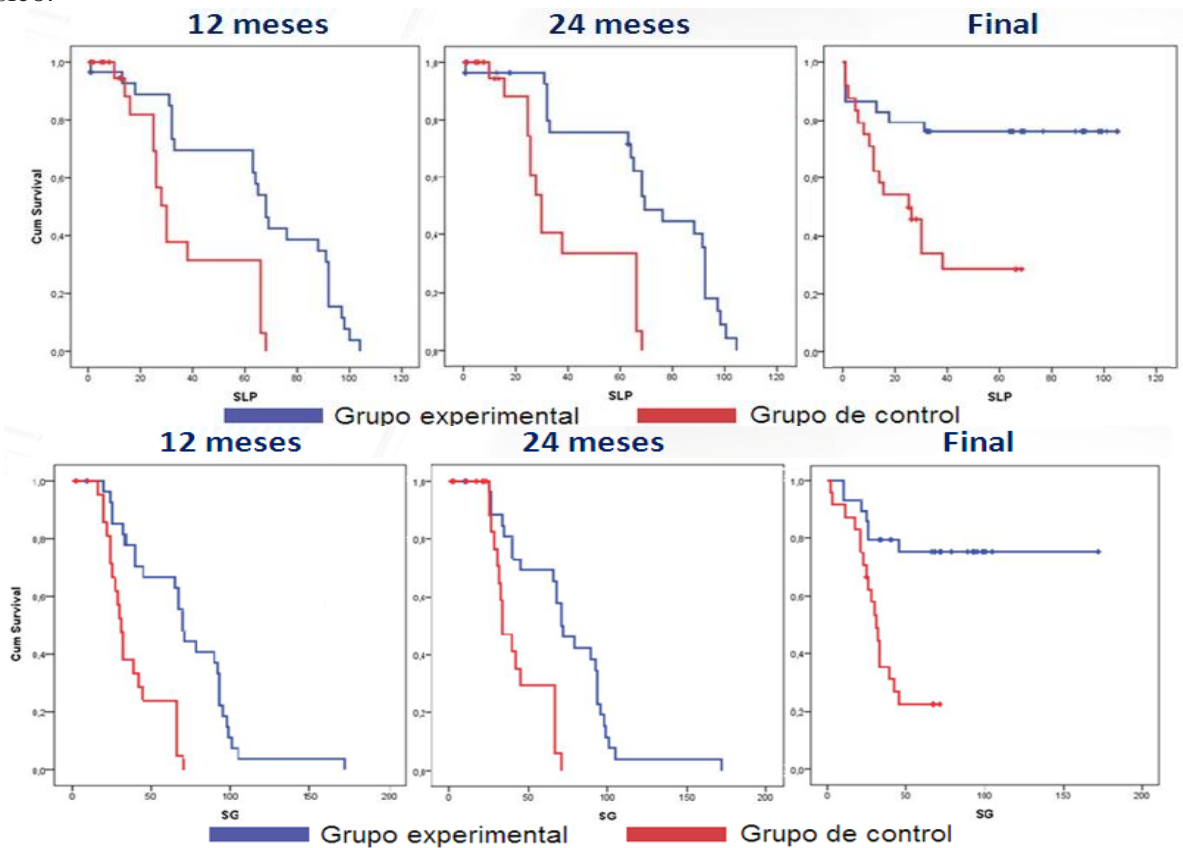
Tabla 1. SLP y SG en pacientes con carcinoma renal avanzado o metastásico.

Variable	Grupo	Media	IC 95%	%	Variable	Grupo	Media	IC 95%	%
SLP-12	Exp. (N=26)	64,6	53,0-76,6	89,7	SG-12	Exp. (N=27)	70,9	58,0-83,9	93,1
	Cont (N=16)	37,7	27,4-48,7	66,7		Cont (N=21)	38,3	30,8-6,3	87,5

SLP-24	Exp (N=23)	69,9	58,8-81,0	79,3	SG-24	Exp (N=26)	72,8	60,0-87,5	89,7
	Cont (N=15)	39,4	28,9-49,9	62,5		Cont (N=17)	42,8	34,5-1,1	70,8
SLP Global	Exp (N=22)	81,2	66,3-96,0	75,9	SG Global	Exp (N=22)	135,2	111,4-159,0	75,9
	Cont (N=6)	30,7	20,1-41,3	25,0		Cont (N=6)	36,0	27,3-44,6	25,0

En el estudio realizado se presentaron en el grupo experimental a la inclusión siete pacientes con metástasis diagnosticadas y un caso en el control. Al cierre del estudio habían fallecido cuatro pacientes del grupo experimental con metástasis al inicio, y tres se mantenían vivos. En el grupo control metastizaron 18 casos. Las diferencias entre los grupos con respecto a la aparición de metástasis y el desenlace fatal de estas resultaron significativas según la prueba de Monte Carlo, con valor de $p=0.000$. Al analizar la cantidad de metástasis que se presentaron por grupos, en el experimental se incluyeron cuatro casos con una única metástasis, de los cuales tres fallecieron, con supervivencia globales respectivas de dos casos con 10 meses y uno con 26. Dos pacientes presentaron dos sitios metastásicos y ambos permanecen vivos. Por último para este grupo, un paciente a la inclusión presentaba cuatro sitios en dicha condición y falleció, pero debe destacarse que mantuvo una supervivencia global de 26 meses. Para el grupo control, el paciente con metástasis única al inicio presentó una supervivencia global de tres meses, los 17 pacientes que metastizaron a lo largo del estudio en este grupo, reflejaron SG variables desde 2 hasta 45 meses.

Figura 1. Curvas de Kaplan Meier para SLP y SG en pacientes con carcinoma renal avanzado o metastásico.



No se encontraron resultados en la literatura consultada que superen los valores logrados en esta investigación para la SLP y SG que reportó el empleo de la mezcla de interferones.

- *Análisis de supervivencia global según estadio tumoral y grado nuclear de Furhman.*

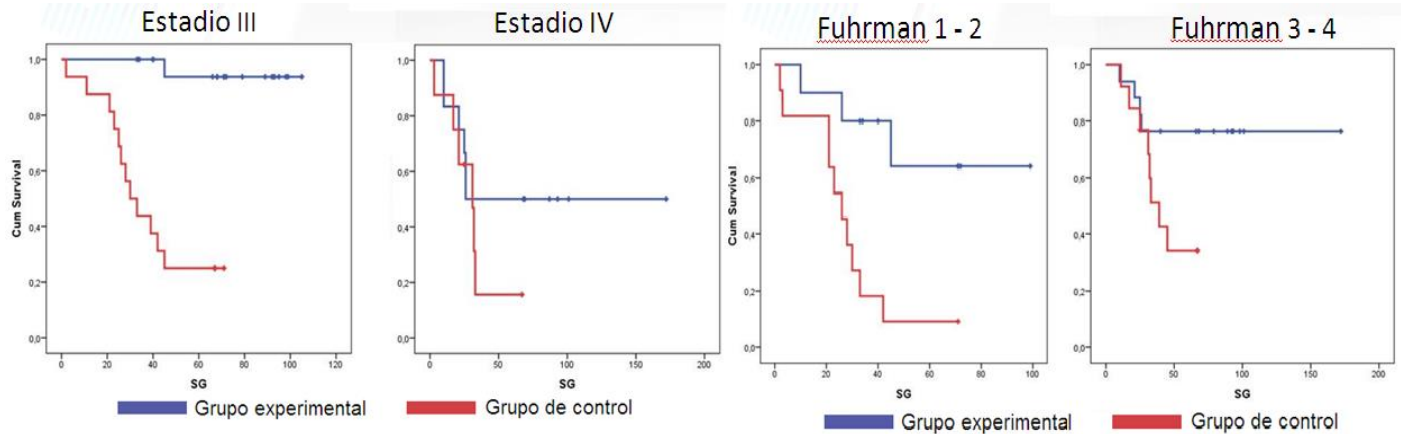
Se realizaron evaluaciones de SG al cierre del estudio en función del estadio tumoral y grado nuclear de Furhman, en ambos análisis la SG fue significativamente superior en el GE con respecto al GC. Para el estadio tumoral fue de 101,3 meses en el GE contra 38,1 en el GC, para pacientes en estadio III y de 70,4 meses contra 30,6 en los casos estadio IV, respectivamente. La SG según el grado nuclear evidenció valores de media de 83,3 meses para pacientes de buen pronóstico (con grado nuclear 1 o 2) y de 136.4 meses para los enfermos con CCR de peor pronóstico (3 y 4) en el GE, los valores en el GC fueron de 27,3 y de 42,4, respectivamente, tabla 2, Figura 2.

En ambos análisis la SG fue significativamente superior en el grupo experimental con respecto al control. La evaluación del estadio tumoral arrojó valores de medias de 101.2 meses para pacientes en estadio III y de 95.8 meses en los casos estadio IV, con valores de supervivencia del 95 y del 50% respectivamente. La estimación de SG según el grado nuclear evidenció valores de media de 74.1 meses para pacientes con grado nuclear de buen pronóstico (1 y 2) y de 136.3 meses para los enfermos con CCR de grado nuclear con peor pronóstico (3 y 4), con valores para la supervivencia de 75 y 76.4% respectivamente.

Tabla 2. SG según estadio y grado nuclear en pacientes con carcinoma renal avanzado o metastásico.

Variable	Grupo	Media	IC 95%	Pacientes vivos al cierre	%
SG estadio III	Exp. (N=20)	101,3	94,1- 108,4	19	95
	Cont (N=16)	38,1	27,5-48,7	4	25
SG estadio IV	Exp (N=9)	70,4	23,4-117,5	6	50
	Cont (N=8)	30,6	17,2-44,0	2	25
SO grado nuclear 1-2	Exp (N=12)	83,3	62,2-104,5	9	75
	Cont (N=11)	27,3	16,7-37,8	1	9.09
SO grado nuclear 3-4	Exp (N=17)	136,4	105,8-167,0	13	76.4
	Cont (N=13)	42,4	31,4-53,3	5	38.4

Figura 2. Curvas de Kaplan Meier para SG según estadio y grado nuclear en pacientes con carcinoma renal avanzado o metastásico.



- *Análisis de la capacidad funcional según Escala de ECOG.*

Se determinaron los cambios respecto al valor basal a los 3, 6 y 9 meses de tratamiento, y luego anualmente hasta los 24 meses, reportándose diferencias significativas para el grupo experimental con respecto al control en todas las evaluaciones. Los resultados mostraron que a pesar de ser ambos grupos comparables en cuanto a la capacidad funcional de los pacientes al momento de la inclusión, desde la primera evaluación a los tres meses comienzan a evidenciarse diferencias significativas entre los grupos, que se hacen más marcadas a partir del noveno mes, llegando a estar para la escala de ECOG el 81% de los pacientes del grupo experimental con una capacidad funcional favorable, mientras en el grupo control el 70% de los pacientes se encuentran por debajo del ECOG 3.

B. Consideraciones sobre la seguridad terapéutica

- *Análisis de eventos adversos (EA) graves:*

Al determinar el porcentaje de pacientes que sufrieron EA graves, se constató un solo caso en el grupo experimental, consistente en un episodio confusional en un paciente. Al considerarse un EA con relación de causalidad posible con la administración de la mezcla de interferones que mostró una relación temporal razonable, que no siguió un patrón de respuesta conocida al fármaco en estudio y que pudo estar producido por otros factores tales como el estado clínico del individuo o fármacos concomitantes administrados, no se estimó pertinente la suspensión del tratamiento en el paciente en cuestión y se consideró su aplicación como segura y tolerable. En el grupo de control histórico se reportaron cuatro EA graves: náuseas, vómitos, anorexia marcada y pérdida de peso irreversible, todos en el mismo paciente. A consideración de los especialistas se interrumpió el tratamiento. Resultó característica en la literatura revisada al efecto la incidencia marcada de EA graves en las opciones terapéuticas mundiales para los tumores de riñón. Los resultados para el grupo experimental obtenidos en este estudio, se consideraron superiores a los datos de seguridad en otras investigaciones clínicas para tratar CCR.

- *Análisis de seguridad.*

Se reportaron 520 EA, de los cuales 139 (26.73%) correspondieron al grupo experimental y 381 (73.27%) al control histórico. El análisis de la frecuencia de aparición se recogió en la tabla 2 Anexo 18. Los EA que globalmente se reportaron con mayor frecuencia fueron la cefalea (15.96%), las artralgias (12.3%) y la fiebre (12.5%). Al hacer el análisis por grupo, en el experimental se reportaron como EA más frecuentes las artralgias (15.1%), seguidas por la febrícula, la cefalea y las mialgias con igual prevalencia respectiva (13.67%) y la fiebre 14 (10.07%). En el grupo control prevaleció la cefalea (16.79%), fiebre (13.38%) y artralgias (11.28%). Todos los EA fueron clasificados de acuerdo a su intensidad, relación de causalidad, medida adoptada con respecto al tratamiento y resultado del EA. Predominaron en general los EAs de intensidad leve o moderada (Grado ≤ 3) (99.03%), con relación de causalidad probable o definitiva (91.34%) con la aplicación del tratamiento, que no generaron cambios en la medicación (94.42%) y con recuperación en la mayor parte de los casos (83.26%). Al analizar las variables por grupo se observó predominio de las mismas categorías reportadas en el análisis global, a excepción de la relación de causalidad, a predominio probable (60.43%) en el grupo experimental y definitiva (68.76%) en el grupo control histórico. Fueron igualmente significativas las diferencias en cuanto a los pacientes recuperados de los EAs, con el 100% en el grupo experimental frente al 77.16% en el control.

Estos resultados coincidieron de forma general con lo reportado en la literatura para las combinaciones de interferones. El estudio de Bello (2018)⁽²⁴⁾ en varios escenarios de tratamiento de cáncer con HeberFERON, informó ciento diez EA en 259 pacientes (80%). Los EA más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron fiebre, escalofríos,

astenia, artralgia, cefalea, anorexia, mialgia, edema y eritema perilesional y náuseas. La mayor parte de los EA fueron leves (89,6%) y el 12,0% moderados. El tratamiento para la mayoría de los EA no implicó cambios en la dosis (96,8%) y la mayor parte desaparecieron (87,9%). El 78% se clasificó como muy probablemente relacionados y el 11,4% como probablemente relacionados con la formulación propuesta. La investigación de Sánchez (2019)⁽²⁵⁾ sobre carcinoma basocelular tratado con HeberFERON evidenció dolor y ardor en el sitio de inyección, predominio de fiebre, cefalea, edema y eritema perilesional. Rojas (2021)⁽²⁶⁾ refirió que el eritema palpebral y el dolor en el sitio de la inyección constituyeron los EA oculares más frecuentes (95,0 y 70,0 % respectivamente) y se presentaron en el 95 % de los pacientes tratados en su estudio sobre seguridad del HeberFERON en pacientes con carcinoma basal palpebral. Los EA sistémicos (fiebre, artralgia y la cefalea) prevalecieron en el 100 % de los casos, con intensidad leve.

III. CONCLUSIONES

La administración de la mezcla de interferones en pacientes con tumores renales avanzados sin otras opciones terapéuticas, resultó más eficaz y segura, con resultados superiores al tratamiento establecido en Cuba y a los productos comerciales de amplio uso en el mundo, por lo que pudiera constituirse en una nueva herramienta terapéutica en este tipo de enfermos.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Acerca del cáncer de riñón [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; Última revisión médica completa: febrero 1, 2020 Actualización más reciente: febrero 1, 2020 [citado 12 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-rinon/acerca/estadisticas-clave.html>
2. Álvarez IM, Polo Y, Zaragoza R, Sánchez IM. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con adenocarcinoma de células renales tratados con nefrectomía radical. Revista Electrónica Dr.Zoilo E. Marinello Vidaurreta. [serie en Internet]. 2020 [citado 12 Ene 2021]; 45(6): [aprox.6p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2335>.
3. Casado P. Características epidemiológicas, formas de presentación y conducta terapéutica en los tumores renales. Rev. Cubana Urol. [serie en Internet]. 2018 [citado 30 Dic 2020]; 7(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/329>
4. La cifras de cáncer en España 2019. [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica. 2019 [citado 12 Ene 2021]. Disponible en: <http://www.seon.org>
5. Basterretxea L. Experiencia de la OSI Donostialdea en el manejo de cáncer renal metastásico entre los años 2001-2012. Análisis retrospectivo, estudio epidemiológico descriptivo y análisis de supervivencia. [Tesis Doctoral en Internet] España: Universidad del país vasco; 2018.[citado 12 Ene 2021]. [aprox. 263 p.]. Disponible en: <https://84.88.27.106/handle/10803/669525>
6. Barbas G, Herranz F, Caño J, Gonzalo A, Subirá D, Moralejo M, et al. Influencia de la vía de acceso para la nefrectomía radical en el tratamiento del cáncer renal: estudio comparativo entre cirugía abierta y cirugía laparoscópica. Archivos españoles de urología [serie en Internet]. 2020. [citado 13 Ene 2021]; 73(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: https://aeurologia.com/article_detail.php?aid=374a32e15868e5d18fa7f24501138af07cb190e3
7. Ebbing J, Menzel F, Frumento P, Miller K, Ralla B, Fuller TF, et al. Outcome of kidney function after ischaemic and zero-ischaemic laparoscopic and open nephron-sparing surgery for renal cell cancer. BMC Nephrol [serie en Internet]. 2019. [citado 13 Ene 2021]; 20(40): [aprox. 17 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1215-3>

8. Piñón EO, Jiménez MA, Scavuzzo A, Martínez PF, Aguilar JC. Resultados oncológicos en cáncer de riñón con trombo en vena cava. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología, México. Rev. Arg. de Urol. [serie en Internet]. 2020 [citado 13 Ene 2021]; 85(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://www.revistasau.org/index.php/revista/article/download/4310/3621>
9. Zhuo L, Guodong Z, Xun Z, Shiyong T, Peng H, Li Z, et al. A modified surgical technique of shortening renal ischemia time in left renal cancer patients with Mayo level II-IV tumor thrombus. BMC Surg [serie en Internet]. 2020. [citado 13 Ene 2021]; 20(120): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12893-020-00769-w>
10. Porta C, Bamias A, Danesh FR, Debska-Slizien A, Gallieni M, Gertz MA, et al. Conferencia de Controversias de KDIGO sobre Onconefrología: daño renal y neoplasias malignas de órganos sólidos y manejo del cáncer renal. Kidney International [serie en Internet]. 2020 [citado 14 Ene 2021]; 98(1108-1): [aprox. 22 p.]. Disponible en: https://static.elsevier.es/nefro/monografias/1/350/350_041220201311.pdf
11. Maroun R, Mitrofan L, Benjamin L, Nachbaur G, Maunoury F, Le Jeune P, et al. Real life patterns of care and progression free survival in metastatic renal cell carcinoma patients: retrospective analysis of cross-sectional data. BMC Cancer [serie en Internet]. 2018 [citado 14 Ene 2021]; 18(214): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4117-z>
12. Montijano Castillo, M. Farmacoterapia del cáncer renal metastásico. [Tesis de Grado en Internet] España: Universidad de Sevilla; 2019. [citado 14 Ene 2021]. [aprox. 42p.]. Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/94682>
13. Martín A, Núñez H, Ramírez J. Sorafenib as a second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma in Mexico: a prospective cohort study. BMC Cancer [serie en Internet]. 2021 [citado 14 Ene 2021]; 21(16): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07720-5>
14. Martínez Merizalde N., Monroe Rivera M.A. Eficacia y seguridad de los inhibidores del punto de control inmune en pacientes con cáncer renal avanzado o metastásico: revisión sistemática. [Tesis de Especialidad en Internet] Perú: Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas; 2019. [citado 14 Ene 2021]. [aprox. 44p.]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10757/648763>
15. Ekenel M, Karabulut S, Cil I, Zırtıloğlu A, Aydın E, Tural D. Sunitinib versus pazopanib para el tratamiento del carcinoma de células renales metastásico: experiencia en 2 hospitales turcos, Actas Urológicas Españolas [serie en Internet]. 2020 [citado 14 Ene 2021]; 44(1): [aprox. 6p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2019.06.007>
16. González N, Armada Z, Llópez L. Propiedades de los interferones y su acción antitumoral. Medicent Electrón [serie en Internet]. 2017 [citado 11 Ene 2021]; 21(3): [aprox.7p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432017000300002&lng=es
17. Sánchez, OM, Dan Vivas D, Neira M, Sandoval GA, Marín O, Rodríguez AJ, et al. Rol de los interferones tipo I y tipo III: Una revisión de conceptos. Agora Revista Científica [serie en Internet]. 2020 [citado 14 Ene 2021]; 6(2): [aprox.8p.]. Disponible en: <https://revistaagora.com/index.php/cieUMA/article/viewFile/133/122>
18. RnDSsystems. Type I Interferon Signaling Pathways [Internet]. Minnesota USA: RnDSsystems; 2019 [citado 14 Ene 2021]; Disponible en: <https://www.rndsyste.ms.com/pathways/type>
19. RnDSsystems. Type II Interferon Signaling Pathways [Internet]. Minnesota USA: RnDSsystems; 2019 [citado 14 Ene 2021]; Disponible en: <https://www.rndsyste.ms.com/pathways/type>
20. López JM, Flórez J. Quimioterapia antineoplásica. En: Flórez J. Farmacología Humana. 6ed. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 907-44. Edición: 6ª ISBN: 978-84-458-2316-3
21. Wang B, Zhao Q, Zhang Y, Liu Z, Zheng Z, Liu S, et al. Targeting hypoxia in the tumor microenvironment: a potential strategy to improve cancer immunotherapy. J Exp Clin Cancer Res [serie en Internet]. 2021 [citado 14 Ene 2021]; 40(24): [aprox.16p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01820-7>
22. Feng Z, Shen Q, Li Y, Hu Z. CT texture analysis: a potential tool for predicting the Fuhrman grade of clear-cell renal carcinoma. Cancer Imaging [serie en Internet]. 2019 [citado 6 Feb 2021]; 19(6): [aprox.7p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0195-7>
23. Azama F, Latifb MF, Farooq A, Tirmazyb SH, AlShahrana S, Bashira S, Bukharia N. Performance Status Assessment by Using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Score for Cancer Patients by Oncology

Healthcare Professionals. Case Rep Oncol [serie en Internet]. 2019 [citado 2 Feb 2021]; 12: [aprox.8p.] Disponible en: <http://doi.org/10.1159/000503095>

24. Bello I, García Y, Duncan Y, Vázquez D, Santana H, Vesada V, Ríos M. HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: Perspective for cancer treatment. Seminars in Oncology [serie de internet] 2018 [citado 30 Sep 2021]; 45: [aprox.7p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.04.007>

25. Sánchez V, Cifuentes JP, Martínez JJ, Román M, Pérez C, Bello I. Basal cell carcinoma of the face treated with HeberFERON. Gac. Méd. Espirit. [serie de internet] 2019 [citado 30 Sep 2021]; 21(2) [aprox.10p.]. Disponible en: <http://revgmespirituana.sld.cu>

26. Rojas I, Vigoa L, García Y, Bello I, Duncan Y. Safety of HeberFERON in patients with basal cell eyelid carcinoma. Revista Cubana de Oftalmología [serie de internet] 2021 [citado 30 Sep 2021]; 34(1):e1131 [aprox.17p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762021000100011