

Uso combinado de inmunoterapia en paciente con carcinoma de células renales: nueve años después

Combined use of immunotherapy in a patient with kidney carcinoma: nine years later

MSc. Gustavo Frías Álvarez

Hospital General Docente Héroes del Baire. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Filial Isla de la Juventud. Isla de la Juventud, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: el carcinoma de células renales se caracteriza por una pobre respuesta al tratamiento adyuvante con quimioterapia.

Objetivo: mejorar el intervalo libre de enfermedad; la sobrevida global y la calidad de vida del paciente.

Caso Clínico: paciente de 63 años con un tumor renal derecho al cual se le realizó una nefrectomía total en agosto de 1998, en mayo del 2002 se le diagnosticaron adenopatías metastásicas intrabdominales y en noviembre del propio año fue operado por una metástasis suprarrenal derecha. En diciembre de 2006 se comenzó inmunoterapia combinada y se logra mantener al paciente en respuesta completa hasta el momento actual.

Conclusiones: la inmunoterapia combinada puede ser efectiva en el manejo de este tipo de tumor.

DeCS: CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES/terapia; QUIMIOTERAPIA COMBINADA; NEFRECTOMÍA; MEDIANA EDAD; INFORMES DE CASOS.

ABSTRACT

Background: kidney cells carcinoma therapy is characterized by a poor response to adjuvant treatment.

Objective: to improve the free disease interval; global survive and quality of life.

Clinical Case: a sixty three- year-old patient with a right kidney carcinoma was operated in August 1998. In May, 2002 he was diagnosed with abdominal adenopathies. On November, 2002 he was operated again because of adrenal metastases. On December, 2006 he began combined immunotherapy obtaining a complete response of him for the time being.

Conclusions: combined immunotherapy can be effective in the management of this type of tumor.

DeCS: CARCINOMA, RENAL CELL/therapy; DRUG THERAPY, COMBINATION; NEPHRECTOMY; MIDDLE AGED; CASE REPORTS.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) representa el 2 % de todos los cánceres del adulto la cirugía es el arma fundamental para su tratamiento, con frecuencia puede ser curado si es diagnosticado y tratado aún si está localizado al órgano o al tejido circundante. Aún si los ganglios o vasos regionales están afectados un número significativo de pacientes puede alcanzar una sobrevida prolongada y una probable cura. Cuando ocurre la presencia de enfermedad en etapa avanzada o metastásica a pesar del uso de múltiples estrategias terapéuticas la sobrevida media para este grupo de pacientes es de 10 a 12 meses y solo un 2 % alcanza largas sobrevidas, es uno de los pocos tumores malignos donde se han documentado a cabalidad casos de regresión espontánea.^{1, 2}

Debido al éxito de la quimioterapia en el tratamiento de otros tumores sólidos durante las últi

mas cuatro décadas se ha usado con generosidad en el tratamiento del CCR avanzado. Un resumen de esos ensayos clínicos demuestra una tasa de respuesta objetiva del 6 % sin aumento en la sobrevida global. De forma general la quimioterapia actual tiene poco o ningún papel en el tratamiento del CCR metastásico.

La interleucina 2 (IL-2) e interferón alfa (IFN) han sido el tratamiento usual para pacientes con CCR metastásico. Estos agentes son citocinas no específicas que tienen un efecto antitumoral a través de la estimulación de una respuesta inmune antitumoral que no era adecuada en el paciente antes del tratamiento.

Se hicieron múltiples intentos por décadas para mejorar los modestos resultados de la IL-2 y el IFN, repuesta objetiva (19 %) donde se incluye la combinación de las citocinas, combinación con quimioterapia y uso secuencial de citocinas pero

todos han fracasado. ³

Una mayor comprensión de la biología del cáncer en general y del CCR en particular, ha conducido a la creación y aprobación de seis fármacos que tienen como blanco vías específicas que intervienen en el crecimiento tumoral (terapias dirigidas). Estos resultados se han basado en investigaciones que revelan que la mayoría de los carcinomas de células claras renales tienen una mutación que aumente la síntesis de citocinas que favorecen la angiogénesis e incluye al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), se crearon entonces varias sustancias dirigidas a bloquear las vías que actúan como mediadores de este factor de crecimiento. El sorafenib, sunitinib y el pazopanib son los más usados como terapia de primera línea, basado en estudios que demuestran su eficacia así como por su formulación oral. ^{4, 5}

El IMA-901 es una vacuna compuesta de múltiples péptidos asociados a tumores, que ha demostrado ser segura para inducir inmunidad antitumoral en pacientes con CCR metastásico. ⁶

El tratamiento del cáncer de células renales ha progresado, desde su curación ligera hasta alcanzar una tasa de respuesta global (respuesta completa+ respuesta parcial+ enfermedad estable) (RC+RP+ECE) de más del 50 %. Con una mirada hacia el futuro se anticipa que el cáncer de riñón pronto se convertirá en una enfermedad crónica. ⁷

CASO CLÍNICO

Paciente de 63 años con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial (HTA) y

glaucoma; antecedentes patológicos familiares de padre con carcinoma de vejiga, que acude en agosto de 1998 por sacrolumbalgia crónica y hematuria total de pocos días de evolución. Se le diagnostica un tumor renal y es intervenido el propio mes donde se le realizó una nefrectomía total.

Biopsia: 98-364 Hospital Universitario Calixto García (HUCG).

Tumor del polo superior del riñón derecho que mide 5x4 cm con áreas de necrosis y hemorragia sin extensión a vena renal del hilio.

Carcinoma de células claras

Se clasifica T1_bN₀M₀ E I ⁸

El paciente se mantiene asintomático hasta mayo del 2002 cuando comienza de nuevo con sacrolumbalgia, se detectó por ultrasonido múltiples adenopatías intrabdominales, se comienza entonces tratamiento con Interferón alfa 2a en dosis de 6 MU, tres veces por semana donde se obtuvo una respuesta completa.

En noviembre del propio año se detecta lesión nodular en suprarrenal derecha, es reintervenido y se le realiza una suprarrenalectomía ipsilateral.

Biopsia: 02-10425 Hospital Hermanos Ameijeiras (HHA)

Tumor epitelial maligno de células claras muy vascularizado con zonas extensas de hemorragia con patrón trabecular que comprime la corteza adrenal en la periferia compatible con metástasis de un carcinoma de células claras.

Se mantiene tratamiento con interferón alfa 2^a hasta junio de 2004 donde se detiene su

aplicación por intolerancia a los efectos secundarios.

El 26 de mayo del 2006 se comienza la aplicación de la vacuna NglicolilGM3/VSSP con buena tolerancia. En diciembre del mismo año se decide asociar a la terapéutica el nimotuzumab el cual también es bien tolerado. En la actualidad se mantiene esta inmunoterapia combinada.

DISCUSIÓN

Las células del cáncer tienen en su superficie expresados, antígenos únicos, para los cuales en teoría se podría desarrollar inmunogenicidad específica, lo cual permitiría obtener respuestas clínicas con la inmunoterapia. El tumor de células renales tiene efectos inmunosupresores que favorecen la progresión tumoral, después de la nefrectomía se han observado en algunas ocasiones la regresión de metástasis de este tipo de tumor lo cual también ha alentado el estudio de la inmunoterapia.⁹

El único subtipo histológico de cáncer renal que responde con más consistencia a la inmunoterapia es el de células claras que representa el 70 % de este tipo de neoplasia. La presencia del tumor primario tiene un efecto negativo para el sistema inmune por ello la exéresis del mismo representa un potencial inmunoterapéutico.

Dos citosinas han sido usadas la IL 2 y el INF alfa donde se logra tasas de respuesta del 15 al 20 % en pacientes con lesión metastásica, ningún estudio ha demostrado aumento del intervalo libre de enfermedad ni de la sobrevida global. Mientras la IL-2 y el IFN activan el sistema in-

munitario de forma general las vacunas parecen dirigir este sistema contra las células tumorales blanco.^{10, 11}

En el paciente se combinó la inmunoterapia activa específica representada por la vacuna NglicolilGM3/VSSP preparado con alto nivel inmunogénico que contiene un gangliósido y un adyuvante. Dicha vacuna ha demostrado ser capaz de dirigir la respuesta inmune contra tumores como el melanoma, el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de riñón y otros.

La otra biomolécula usada fue el anticuerpo nimotuzumab que tiene al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) como blanco y actúa como inmunoterapia pasiva, para este producto también existen evidencias de su efectividad en el tratamiento de los carcinomas.

Dado que existen evidencias que sustentaban el uso de ambos productos en los carcinomas y dada la pobre respuesta al tratamiento tradicional se decidió asociarlos, para buscar una posible potenciación de su efecto antitumoral.

El paciente, se ha mantenido en respuesta completa según los criterios de evaluación de respuesta de los tumores sólidos (RECIST), con un estado general según la escala del grupo cooperativo de oncología del este (ECOG) grado I y una buena calidad de vida durante nueve años.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia combinada del NglicolilGM3 y el Nimotuzumab puede ser efectiva en el tratamiento del carcinoma de células claras renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Infante Leyva R, Pedro Silva I, Matos Lobaina E, González González J. Protocolo de actuación asistencial en Neoplasias sólidas del parénquima renal. En: Villavicencio Negrín JA, editor. Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. 4 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012. p. 183-194.
2. Kong N, Cheung V. Therapeutic Antibodies and Immunological Conjugates. En: Nieder JE, editor. Abeloff's Clinical Oncology. 5ta ed. Baltimore: Churcill Livingstone; 2014. p. 508-518.
3. Negrier S, Escudier B, Lasset C. Recombinant human interleukin - 2, recombinant human interferon alfa - 2a or both in metastatic renal cell carcinoma. Group Francais d' Immunotherapie. N Engl J Med 1998;338:1272-8.
4. Motzer RJ, Hudson TE, Cella D. Pazopanib versus Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. N Engl J Med 2013; 369: 722-731.
5. Rini BI, Bellmunt J, Clancy J, Wang K, Niethammer A, Hariharan S, et al. Randomized Phase III Trial of Temsirolimus and Bevacizumab Versus Interferon alfa and Bevacizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: INTORACT Trial. J Clin Oncol. 2014 Mar 10;32(8):752-9.
6. Walter S, Weinschenk T, Stenzl A. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMAP 901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patients survival. Nat Med. 2012;18:1254-61.
7. Deng F, Melamed J, Zho M. Pathology of renal cell carcinoma. En: Libertino JA, editor. Renal Cancer: Contemporary Management. Fifth Edition. New York: Springer Science + Bussiness; 2013. p. 51-69.
8. Rini BI, Dorff TB, Elson P, Suárez Rodríguez C, Shepard D, Wood L, et al. Active surveillance in metastatic renal cell carcinoma a prospective phase 2 trial. N Engl J Med. 2016;17(9):1317-24.
9. Scudier B, Eisen T, Porta C, Patard J, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology. 2012;23(7):65-71.
10. Pili R, Kauff E, Rodríguez R. Cancer of the Kidney. En Nieder JE, editor. Abeloff's Clinical Oncology. 5ta ed. Baltimore: Churcill Livingstone; 2014. p. 1416-43.
11. Fish M, Seigne J. Immunotherapy of metastatic renal Cell Cancer. Cancer Control. 2002;9(4):293-5.

Recibido: 21 de septiembre de 2016

Aprobado: 28 de octubre de 2016

MSc. Dr. Gustavo Frías Álvarez. Especialista de I

grado en Oncología. MSc Urgencias Médicas.
Hospital General Docente Héroes del Baire. Uni-
versidad de Ciencias Médicas de la Habana. Filial
Isla de la Juventud Isla de la Juventud, Cuba
Email: gustavo@infomed.sld.cu