

Uso de anti CTLA-4 y anti PD-1 en el tratamiento adyuvante del cáncer renal de células claras metastásico post nefrectomía radical. Caso clínico y revisión de la literatura

Ortíz Hernández Arturo¹; Hernández Morales Hazel²
Revisor: Mendoza Valdés Arturo³

¹ Profesor de Asignatura del Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina UNAM. ² Servicio Social, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina UNAM. ³ Urología oncológica, Hospital Médica Sur.

Antecedentes

El cáncer renal representa la decimocuarta neoplasia maligna. Algunos factores de riesgo son el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión arterial sistémica y la insuficiencia renal crónica. El carcinoma de células claras (ccRCC) es el subtipo predominante en un 80% de los casos y se caracteriza por ser asintomático en estadios tempranos, siendo el diagnóstico a menudo un hallazgo incidental en estudios de imagen. La tríada sintomática de dolor en flanco, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable es rara y se correlaciona con enfermedad localmente avanzada o metastásica, donde el manejo terapéutico involucra la nefrectomía radical o parcial y la consideración de terapia adyuvante como los inhibidores de puntos de control inmunitario.

Cuadro clínico

Paciente femenina de 63 años de edad con antecedente de 2 años de episodios recurrentes de hematuria macroscópica los cuales se autolimitaban. Acudió a valoración médica por presentar dolor en flanco derecho y aumento del perímetro abdominal. A la exploración física se evidenció una masa palpable, por lo que se solicitó tomografía computarizada (TC) contrastada de abdomen, donde se reportó un lesión tumoral sólida heterogénea derecha compatible con neoplasia renal primaria la cual se extendía hacia el hilio renal, así como conglomerados ganglionares pericavales; no se reportaron metástasis pulmonares. Se estableció el diagnóstico de cáncer renal T3N1M0 etapa clínica 3 (localmente avanzado).



TC abdominal contrastada (corte coronal) lesión tumoral dependiente de riñón derecho (asterisco)

Evolución

Se efectuó nefrectomía radical derecha, cuyo análisis histopatológico reveló un carcinoma de células renales de alto grado con implantes en el tejido adiposo perirrenal e invasión capsular. El estudio ganglionar demostró metástasis en 2 de 2 ganglios linfáticos disecados. Con base en estos hallazgos, se estadió el caso como pT4N1M0.

Tres semanas post-nefrectomía radical en la TC de seguimiento, se identificaron datos de actividad metastásica a distancia: dos ganglios linfáticos intercavaoártricos y múltiples nódulos pulmonares bilaterales de distribución difusa. Ante este escenario, se instauró terapia adyuvante intravenosa con Nivolumab e Ipilimumab, el cual se interrumpió después de 4 ciclos debido al desarrollo de hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria. **Está pendiente un nuevo PET-CT para valorar la respuesta objetiva.**

Discusión

El presente caso clínico describe la evolución de una paciente de 63 años con diagnóstico de carcinoma de células claras renal (ccRCC) metastásico a pulmón y ganglios linfáticos por lo que recibió terapia adyuvante con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI).

La respuesta inmune efectiva requiere un delicado equilibrio entre señales co-estimuladoras e inhibitoras y se conoce que en el microambiente tumoral (TME) del ccRCC existe la compleja interacción entre linfocitos T CD8+ y células tumorales, las cuales orquestan un estado inmunosupresor al sobreexpresar la proteína PD-L1, ligando de PD-1 en linfocitos T y cuya interacción limita la actividad antitumoral. Por otro lado, el antagonismo de la proteína CTLA-4 inhibitora del linfocito T, garantiza su activación y toxicidad frente a las células neoplásicas. En la actualidad, el tratamiento adyuvante combinado con ICI, incluyendo Nivolumab (anticuerpo monoclonal anti-PD-1) e Ipilimumab (anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4), ha demostrado mejorar la tasa de respuesta objetiva en pacientes con CCR en etapa avanzada en un 42% comparada con la monoterapia con un 23%. El presente caso también ejemplifica disfunción endocrina resultado de la toxicidad de estos nuevos agentes terapéuticos.

Conclusión

El carcinoma renal de células claras (ccRCC), con mayor incidencia en la sexta y séptima décadas de la vida, exhibe una significativa capacidad metastásica hacia órganos como pulmón, hueso, hígado, glándula suprarrenal, riñón contralateral y cerebro. En el manejo de la enfermedad metastásica, la cirugía puede proporcionar paliación de síntomas asociados a efecto de masa y disminución de la carga tumoral, sin embargo el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario, tales como los bloqueadores de PD-1 y CTLA-4, constituye una estrategia terapéutica fundamental que ha demostrado mejorar la supervivencia global en pacientes con enfermedad avanzada.

Referencias

- Young M, Jackson-Spence F, Beltran L, Day E, Suarez C, Bex A, et al. Renal cell carcinoma. Lancet [Internet]. 2024;404(10451):476–91. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00917-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00917-6)
- Meng L, Collier KA, Wang P, Li Z, Monk P, Mortazavi A, et al. Emerging immunotherapy approaches for advanced clear cell renal cell carcinoma. Cells [Internet]. 2023;13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells13010034>
- Monjaras-Avila CU, Lorenzo-Leal AC, Luque-Badillo AC, D'Costa N, Chavez-Muñoz C, Bach H. The tumor immune microenvironment in clear cell renal cell carcinoma. Int J Mol Sci [Internet]. 2023;24(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24097946>
- Meng L, Collier KA, Wang P, Li Z, Monk P, Mortazavi A, et al. Emerging immunotherapy approaches for advanced clear cell renal cell carcinoma. Cells [Internet]. 2023;13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells13010034>

Uso de anti CTLA-4 y anti PD-1 en el tratamiento adyuvante del cáncer renal de células claras metastásico post nefrectomía radical. Caso clínico y revisión de la literatura

Antecedentes

El cáncer renal representa la decimocuarta neoplasia maligna. Algunos factores de riesgo son el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión arterial sistémica y la insuficiencia renal crónica. El carcinoma de células claras (ccRCC) es el subtipo predominante en un 80% de los casos y se caracteriza por ser asintomático en estadios tempranos, siendo el diagnóstico a menudo un hallazgo incidental en estudios de imagen. La tríada sintomática de dolor en flanco, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable es rara y se correlaciona con enfermedad localmente avanzada o metastásica, donde el manejo terapéutico involucra la nefrectomía radical o parcial y la consideración de terapia adyuvante como los inhibidores de puntos de control inmunitario.

Cuadro clínico

Paciente femenina de 63 años de edad con antecedente de 2 años de episodios recurrentes de hematuria macroscópica los cuales se autolimitaban. Acudió a valoración médica por presentar dolor en flanco derecho y aumento del perímetro abdominal. A la exploración física se evidenció una masa palpable, por lo que se solicitó tomografía computarizada (TC) contrastada de abdomen, donde se reportó un lesión tumoral sólida heterogénea derecha compatible con neoplasia renal primaria la cual se extendía hacia el hilio renal, así como conglomerados ganglionares pericavales; no se reportaron metástasis pulmonares. Se estableció el diagnóstico de cáncer renal T3N1M0 etapa clínica 3 (localmente avanzado).



TC abdominal contrastada (corte coronal) lesión tumoral dependiente de riñón derecho (asterisco)

Evolución

Se efectuó nefrectomía radical derecha, cuyo análisis histopatológico reveló un carcinoma de células renales de alto grado con implantes en el tejido adiposo perirrenal e invasión capsular. El estudio ganglionar demostró metástasis en 2 de 2 ganglios linfáticos disecados. Con base en estos hallazgos, se estadificó el caso como pT4N1M0.

Tres semanas post-nefrectomía radical en la TC de seguimiento, se identificaron datos de actividad metastásica a distancia: dos ganglios linfáticos intercavaoártricos y múltiples nódulos pulmonares bilaterales de distribución difusa. Ante este escenario, se instauró terapia adyuvante intravenosa con Nivolumab e Ipilimumab, el cual se interrumpió después de 4 ciclos debido al desarrollo de hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal primaria. **Está pendiente un nuevo PET-CT para valorar la respuesta objetiva.**

Discusión

El presente caso clínico describe la evolución de una paciente de 63 años con diagnóstico de carcinoma de células claras renal (ccRCC) metastásico a pulmón y ganglios linfáticos por lo que recibió terapia adyuvante con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI).

La respuesta inmune efectiva requiere un delicado equilibrio entre señales co-estimuladoras e inhibitoras y se conoce que en el microambiente tumoral (TME) del ccRCC existe la compleja interacción entre linfocitos T CD8+ y células tumorales, las cuales orquestan un estado inmunosupresor al sobreexpresar la proteína PD-L1, ligando de PD-1 en linfocitos T y cuya interacción limita la actividad antitumoral. Por otro lado, el antagonismo de la proteína CTLA-4 inhibitora del linfocito T, garantiza su activación y toxicidad frente a las células neoplásicas. En la actualidad, el tratamiento adyuvante combinado con ICI, incluyendo Nivolumab (anticuerpo monoclonal anti-PD-1) e Ipilimumab (anticuerpo monoclonal anti-CTLA-4), ha demostrado mejorar la tasa de respuesta objetiva en pacientes con CCR en etapa avanzada en un 42% comparada con la monoterapia con un 23%. El presente caso también ejemplifica disfunción endocrina resultado de la toxicidad de estos nuevos agentes terapéuticos.

Conclusión

El carcinoma renal de células claras (ccRCC), con mayor incidencia en la sexta y séptima décadas de la vida, exhibe una significativa capacidad metastásica hacia órganos como pulmón, hueso, hígado, glándula suprarrenal, riñón contralateral y cerebro. En el manejo de la enfermedad metastásica, la cirugía puede proporcionar paliación de síntomas asociados a efecto de masa y disminución de la carga tumoral, sin embargo el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario, tales como los bloqueadores de PD-1 y CTLA-4, constituye una estrategia terapéutica fundamental que ha demostrado mejorar la supervivencia global en pacientes con enfermedad avanzada.

Referencias

- Young M, Jackson-Spence F, Beltran L, Day E, Suarez C, Bex A, et al. Renal cell carcinoma. Lancet [Internet]. 2024;404(10451):476–91. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00917-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00917-6)
- Meng L, Collier KA, Wang P, Li Z, Monk P, Mortazavi A, et al. Emerging immunotherapy approaches for advanced clear cell renal cell carcinoma. Cells [Internet]. 2023;13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells13010034>
- Monjaras-Avila CU, Lorenzo-Leal AC, Luque-Badillo AC, D'Costa N, Chavez-Muñoz C, Bach H. The tumor immune microenvironment in clear cell renal cell carcinoma. Int J Mol Sci [Internet]. 2023;24(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24097946>
- Meng L, Collier KA, Wang P, Li Z, Monk P, Mortazavi A, et al. Emerging immunotherapy approaches for advanced clear cell renal cell carcinoma. Cells [Internet]. 2023;13(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells13010034>