



# LA INMUNOTERAPIA EN EL MANEJO DEL CÁNCER RENAL METASTÁSICO: UN CASO DE TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE CHECKPOINT PD-L1 Y/O ANTI-CTLA-4. A PROPÓSITO DE UN CASO.

CASE REPORT ABOUT IMMUNOTHERAPY IN MANAGEMENT OF METASTATIC RENAL CANCER: TREATMENT WITH CHECKPOINT PD-L1 AND/OR ANTI-CTLA-4 INHIBITORS

Robert Malpartida Palomino <sup>1,2,a</sup>, Jesús Miguel Malpartida Palomino <sup>3,b</sup>, Joseph Matos Malpartida <sup>4,5,c</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** El carcinoma de células renales (CCR), aproximadamente el 15%, se presenta como localmente avanzado o metastásico y la cirugía no es curativa. El pronóstico de los pacientes con CCR avanzado o metastásico puede variar desde unos meses hasta algunos años, según las características clínicas, patológicas, radiológicas de la enfermedad. Actualmente, se está usando antimonoclonales, que se basa en la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control en la terapia sistémica inicial para el CCR avanzado de células claras. **Caso clínico:** La presente investigación trata de un caso clínico, en el que la inmunoterapia tiene un rol mediante el uso de antimonoclonales para el abordaje de un paciente varón con enfermedad renal metastásica que presenta respuesta clínica después del tratamiento quirúrgico e inmunoterapia por dos años sin evidencia de enfermedad oncológica hasta la actualidad.

**Palabras clave:** Neoplasias renales; Metástasis de la neoplasia; Inmunoterapia. (Fuente: DECS – BIREME)

## ABSTRACT

**Introduction:** Renal cell carcinoma (RCC) represents approximately 15%, presenting as advanced or metastatic, where surgery is not curative. The prognosis of patients with advanced or metastatic CRC can vary from a few months to a few years, depending on the clinical, pathological and radiological characteristics of the disease. Currently, anti-monoconals are being used, which is based on immunotherapy-based as checkpoint inhibitors in the initial systemic therapy of advanced treatment of clear cell RCC. **Clinical case:** This research presents a clinical case where immunotherapy plays a role through the use of anti-monoconals for the approach of a male patient with metastatic kidney disease who presents a clinical response after surgical treatment and immunotherapy for two years without evidence of oncological disease to date.

**Keywords:** Kidney Cancer; Neoplasm Metastasis; Immunotherapy. (Source: MeSH – NLM)

<sup>1</sup> Servicio de Oncología Médica en el Hospital Militar Central, Lima-Perú.

<sup>2</sup> IAFAS Ejército del Perú.

<sup>3</sup> Servicio de Oftalmología Pediátrica en el Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja, Lima-Perú.

<sup>4</sup> Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima-Perú.

<sup>5</sup> Hospital Emergencia Ate-Vitarte.

<sup>a</sup> Oncólogo médico, y jefe del programa ONCOEP (Programa Oncológico del Ejército del Perú).

<sup>b</sup> Oftalmólogo y jefe del servicio de Oftalmología Pediátrica INSNSB.

<sup>c</sup> Estudiante de medicina.

Citar como: Malpartida Palomino R, Malpartida Palomino JM, Matos Malpartida J. La inmunoterapia en el manejo del cáncer renal metastásico: un caso de tratamiento con inhibidores de Checkpoint pd-11 y/o ANTI-CTLA-4. Rev Fac Med Hum. 2023;23(4):179-185.

[doi 10.25176/RFMH.v23i4.6202](https://doi.org/10.25176/RFMH.v23i4.6202)

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con [revista.medicina@urp.pe](mailto:revista.medicina@urp.pe)





## INTRODUCCIÓN

El cáncer de riñón representa entre el 3.8% de todos los cánceres nuevos, con una mediana de edad al diagnóstico de 64 años. Según el Global Cancer Observatory 2020 (GLOBOCAN), a nivel mundial, se tiene una incidencia de 431 828 nuevos casos y una mortalidad de 1 790 368. Asimismo, en Perú, según GLOBOCAN 2020, es la neoplasia número 11 en frecuencia, con una prevalencia estimada de 4466 casos, una incidencia de 1924 nuevos casos y una mortalidad de 770, así como una tasa de incidencia estandarizada por edad y sexo de 5.7 por 100 000 habitantes<sup>(1)</sup>.

A nivel local, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (2010 - 2012), el cáncer renal ocupa el décimo segundo lugar en incidencia (930 nuevos casos en varones y 491 en mujeres, respectivamente)<sup>(2)</sup>. Según estadística del Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), se ha reportado un total de 3663 casos nuevos de cáncer renal en los años 2000 - 2017<sup>(3)</sup>. Los diferentes subtipos histológicos del cáncer renal, presentan genética y comportamientos clínicos diferentes; el más común es el cáncer de células claras (70%), el papilar (PRCC) (10 a 15%) y el cromóforo (5%). El resto corresponde a otras histologías. El carcinoma medular renal es raro (menos del 0.5%) y muy agresivo<sup>(4,5)</sup>. Los factores pronósticos son el estadio clínico<sup>(6,7)</sup>, grado histológico, extensión local del tumor, enfermedad ganglionar y evidencia de enfermedad metastásica al diagnóstico<sup>(8-10)</sup>.

La sospecha inicia con el hallazgo de una masa renal por ecografía o por tomografía. Muchas veces, el hallazgo es incidental. Los hallazgos clínicos de hematuria, masa y dolor en flanco (triada clásica) son cada vez menos frecuentes. Además, algunos síntomas sistémicos por enfermedad metastásica pueden presentarse como adenopatías, dolor óseo, pérdida de peso, entre otros<sup>(11,12)</sup>. El tratamiento del cáncer renal es multidisciplinario y su elección dependerá del estadio de la enfermedad, el tipo histológico, los factores inherentes al paciente y en el caso de la enfermedad metastásica de la clasificación de riesgo del cáncer renal metastásico. La patología oncológica renal sigue siendo una

enfermedad, cuya resolución definitiva es eminentemente quirúrgica y, aunque actualmente se disponen de tratamientos modernos como agentes de terapias blanco inhibitoras de tirosinkinasa (TKIs), anticuerpos anti-VEGF, inhibidores mTOR, hasta la inmunoterapia (inhibidores de checkpoint PD-L1 y/o anti-CTLA-4), estos pueden dar respuestas clínicas durables, pero no podrán curar sin una completa extirpación quirúrgica<sup>(13)</sup>.

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario, antiantígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y, en especial, antirreceptor de muerte celular programada-1 (PD-1) o su ligando (PD-L1) son biomarcadores predictivos de respuesta clínica que permitan la correcta selección de los pacientes<sup>(14)</sup>. La inmunoterapia en cáncer renal tiene como objetivo controlar las características de las células neoplásicas, mutaciones driver, el microambiente tumoral y la respuesta inmunitaria del huésped<sup>(15-16)</sup>. La entidad oncológica del cáncer renal metastásico se aborda con un tratamiento basado en antimonoclonales con una perspectiva en la inmunoterapia combinada con respuesta clínica.

## CASO CLÍNICO

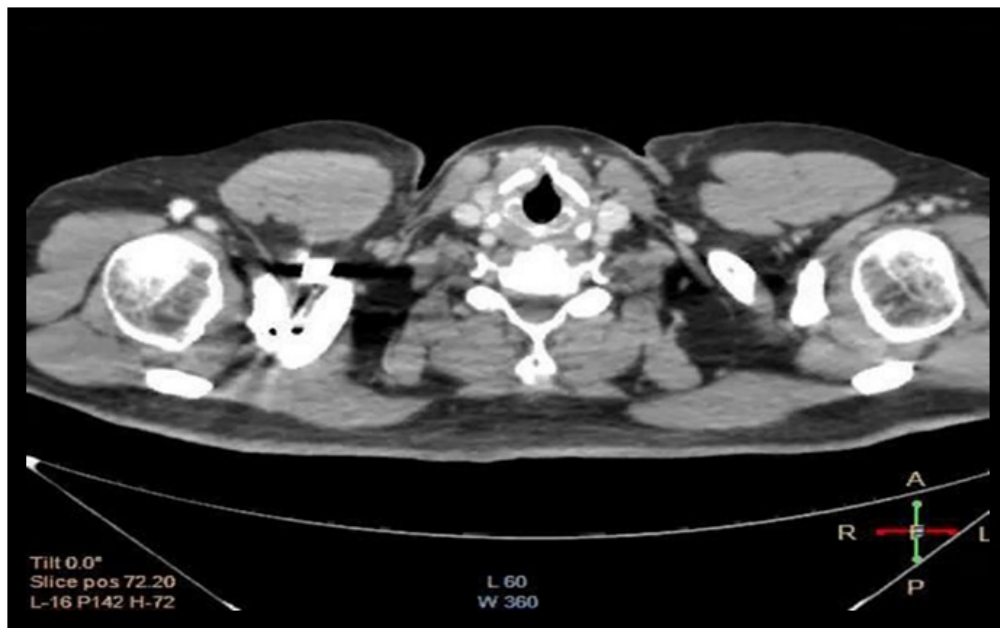
Paciente varón de 54 años, de ocupación oficial del Ejército del Perú con el grado de coronel en actividad, procedente de la ciudad de Lima sin antecedentes personales de importancia. Antecedentes familiares: Padre fallecido de fibrosis pulmonar y no presenta familiares de primer grado con cáncer.

Paciente cursa con historia de tos intermitente de aproximadamente un año de evolución, que empeoró en el último mes, asociado a astenia progresiva. Se evidenció anemia en otra institución (Hb: 10.2 g/dL) por lo que fue evaluado por el Servicio de Hematología del Hospital Militar Central en septiembre de 2018. Al debut con puntaje de 01 en la escala de actividad según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). En sus exámenes de laboratorio, se aprecia hemoglobina: 8.4 g/dL, leucocitos: 13500 /mm<sup>3</sup>, neutrófilos: 10665, Ab: 0%, plaquetas: 714000 /mm<sup>3</sup>, ferritina: 1039 ng/mL, glucosa: 91 mg/dL, urea: 24 mg/dL, creatinina: 0.84 mg/dL, proteínas: 8.0 g/dL, albúmina: 3.6 g/dL, calcio: 8.5 mg/dL, DHL: 215 U/L.



En la tomografía espiral multicorte (TEM) de tórax sin contraste (28/08/19), se observa en el lóbulo superior izquierdo (LSI) un nódulo pulmonar de bordes lobulados, de 27 x 17 mm, por probable secundarismo. Incidentalmente, se aprecia parcialmente tumoración renal derecha. Posteriormente, se realiza TEM TAP con

contraste (27/09/2018), donde se evidencia masa renal derecha a nivel de polo superior de 93 x 87 mm con mala interfase con borde subhepático adyacente y con la vena cava, con captación patológica del contraste (figura 01). Resto (-) neoplasia, TEM cerebro: (-) neoplasia.

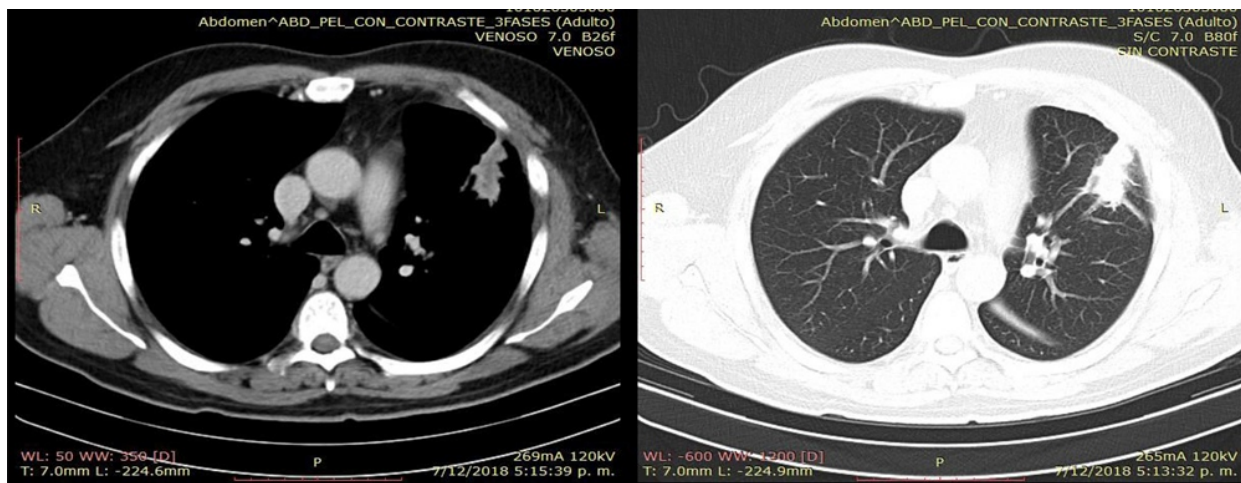


**Figura 1.** TEM TAP c/c: LSI presenta nódulo pulmonar de bordes lobulados. Fuente: historia clínica

Se realizó abordaje quirúrgico nefrectomía laparoscópica derecha (25/10/2018); el resultado del estudio anatomopatológico fue un carcinoma renal de células claras. El tamaño tumoral: 8.2 x 7 cm, grado nuclear (Fuhrman): grado 3, patrón de crecimiento: sólido y trabecular, invasión: limitada al riñón, invasión linfovascular perineural: (-), invasión capsular: (-), grasa perirrenal: (-), vena renal: (-), pelvis renal y uréter: (-). Se programa metastasectomía mediante el manejo quirúrgico por resección de nódulo pulmonar izquierdo (19/11/2018) donde a la macroscopía: se recibe fragmento de tejido de 6 x 2.7 x 1.5 cm, con nódulo blanquecino de 1.5 x 1.3 cm y a la microscopía: carcinoma de células claras metastásico en pulmón con embolia vascular tumoral; borde quirúrgico comprometido con la neoplasia.

La evaluación posquirúrgica, realizada por el servicio de Oncohematología del Hospital Militar Central, presentó los siguientes resultados de laboratorio (04/12/2018): hemoglobina: 12.2 g/dL, leucocitos: 7100 /mm<sup>3</sup>, neutrófilos: 4690 Ab: 0% Plaquetas: 400000, urea: 38 mg/dL, creatinina: 1.24 mg/dL, DC: 95.3 mL/min, calcio: 9.7 mg/dL, proteínas: 7.0 g/dL, albúmina: 4.2 g/dL.

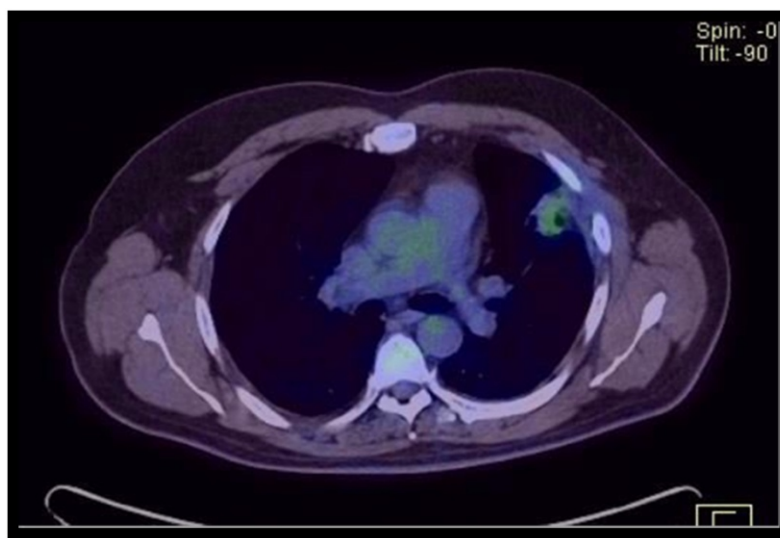
Los estudios por imágenes posquirúrgicos TEM – TAP c/c de tórax (07/12/2019): Mostraron cambios posquirúrgicos en segmento anterior de lóbulo superior izquierdo con imagen pseudonodular de bordes irregulares de 42 x 21 mm que capta medio de contraste en la periferia y sugiere seguimiento estrecho. Abdomen: Ausencia de riñón derecho + pequeña colección subcapsular hepática y a nivel de lecho quirúrgico renal (figura 2).



**Figura 2.** TEM TAP c/c posquirúrgico: Imagen pseudonodular, bordes irregulares de 42 x 21 mm.  
Fuente: historia clínica

Se realizó PET/CT posquirúrgico (2/1/2019), en el que presentó en lecho quirúrgico, se observa lesión sólida pseudonodular de bordes mal definidos de 3.7 x 2.2 cm, con incremento del metabolismo con SUV máx de 3.1 que persiste en control tardío con SUV máx de 3.7, asociado a dos nódulos subcentimétricos inespecíficos

por su pequeño tamaño; los hallazgos son altamente sospechosos de enfermedad neoplasia activa (figura 3). Al presentar esta evidencia, se cataloga como cáncer renal de células claras metastásico pulmonar de riesgo intermedio/pobre más enfermedad residual posmetastatsectomía pulmonar.



**Figura 3.** PET/CT postquirúrgico: lesión sólida pseudonodular de bordes mal definidos altamente sospechosos de enfermedad neoplasia activa. Fuente: historia clínica

Se inició tratamiento sistémico según guía clínica NCCN 2019 bajo el esquema basado en inmunoterapia nivolumab + ipilimumab (antimonoclonales). En la 1.era reevaluación de enfermedad (08/04/19): post 4 ciclos de nivolumab + ipilimumab. El estudio por imágenes TEM Tórax c/c: Banda parenquimatosa fibrótica en lóbulo superior izquierdo con leve

engrosamiento pleural, compatible con secuela inflamatoria. TEM Abdomen c/c: secuela de nefrectomía derecha. Presentó los siguientes resultados de transaminasas, donde se evidencia un incremento hasta un grado 2 y 3, lo que generó toxicidad con el riesgo de interrumpir el tratamiento con inmunoterapia (tabla 1).



**Tabla 1.** Resultados de transaminasas basal y postratamiento.

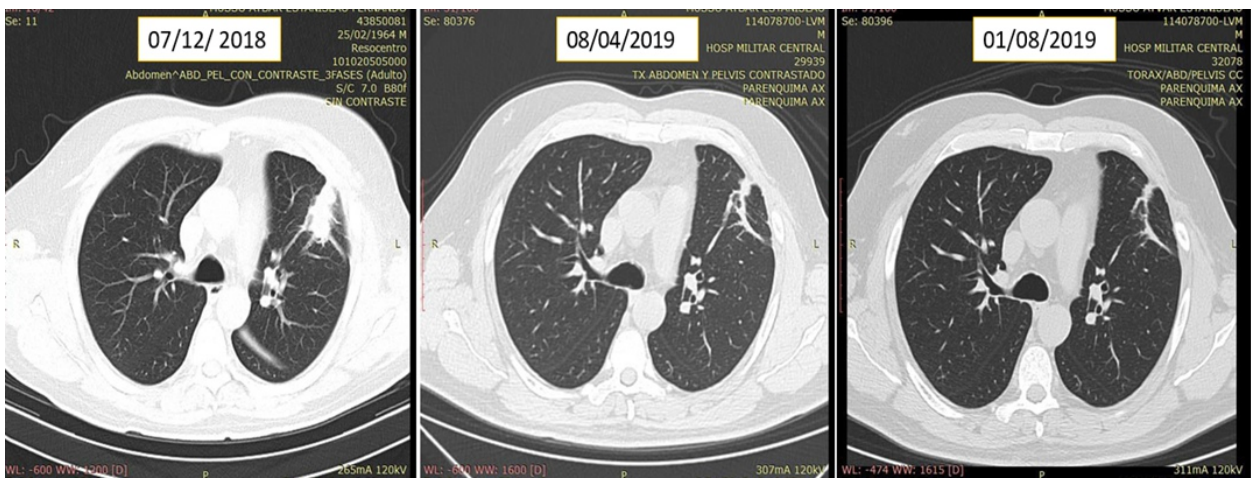
	Basal	Post 1° IPI + NIVO	Post 2° IPI + NIVO	Post 3° IPI + NIVO	Post 4° IPI + NIVO
TGO (UI/L)	21.0	21.0	15.5	37.1	163.6 (G°2)
TGP (UI/L)	18.2	18.2	11.3	44.1 (G°1)	337.7 (G°3)

Fuente: Elaboración propia

Debido a la toxicidad en 2.ª reevaluación de enfermedad (1/8/19): post 6 ciclos de nivolumab monoterapia, los estudios de imágenes fueron negativos para neoplasia. TEM Tórax c/c: Tractos

fibrosos en lóbulo superior izquierdo de aspecto residual. TEM abdomen c/c: riñón derecho ausente. Resto (-) neoplasia (figura 4).

CASO CLÍNICO

**Figura 4.** Estudio tomográfico en diferentes años 2018-2019. Fuente: Historia clínica

Continuó su tratamiento hasta completar los dos años según lo establecido por la guía clínica americana NCCN; no presenta evidencia de enfermedad y actualmente sigue en controles sin evidencia de enfermedad.

## DISCUSIÓN

Para la decisión terapéutica de este caso, se realizó la observación y control tomográfico en tres meses; en primer lugar, se continuó con la evaluación de un estudio PET/CT; al evidenciar secundarismo, se procedió a realizar una nueva cirugía torácica re-resección y por último se inició tratamiento sistémico para enfermedad metastásica. El manejo de la enfermedad oligometastásica en cáncer de riñón debe ser personalizado y multidisciplinario. Los diferentes tratamientos como la terapia sistémica, cirugía y la radiocirugía estereotáctica corporal (SBRT) son opciones diversas para el manejo de esta neoplasia.

Los pacientes con enfermedad oligometastásica presentan un número pequeño de lesiones con cinética de crecimiento lento, la observación activa es una opción razonable, pero la enfermedad, oligometastásica. La nefrectomía citoreductora asociada a inmunoterapia es principalmente retrospectiva y derivada de grandes bases de datos institucionales; se destaca que la selección de pacientes es crucial.

La nefrectomía citoreductora debe reservarse para pacientes con no más de un factor de riesgo, aquellos que requieran paliación de síntomas locales y para los que tienen enfermedad de bajo volumen estable o con respuesta completa tras la exposición a la terapia sistémica. Se tuvieron consideraciones respecto al PET/CT en cáncer renal; su empleo no tiene recomendación formal en guías internacionales. No cuenta con un rol en la evaluación de masa renal

primaria (sensibilidad menor de 60%). Un resultado negativo no descarta malignidad a excepción en carcinoma papilar o neoplasias sarcomatoides. Para evaluación de enfermedad metastásica, CT, MRI, GGO, son estudios estándares. Ocasionalmente, cuando existe una lesión sospechosa aislada, PET puede confirmar el diagnóstico de enfermedad metastásica. Rodríguez Martínez de Llano et al. observaron que, en 58 pacientes, el 43% de PET/CT modificó el manejo del paciente con CCR metastásico<sup>(17)</sup>. Algunos estudios han evaluado el rol del PET y la variación del SUV máx en la respuesta a TKI.

El tratamiento se basó en International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium criteria donde se catalogo con riesgo favorable. Para la mayoría de los pacientes con carcinoma de células renales de células claras (CCR) avanzado, la terapia sistémica generalmente se inicia de inmediato cuando hay enfermedad irreseccable, ya sea metastásica o localmente avanzada. La decisión de iniciar el

tratamiento sistémico y la selección de los agentes depende de los síntomas relacionados con la enfermedad, las comorbilidades del paciente y la estratificación del riesgo tumoral. Nivolumab más ipilimumab está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para pacientes sin tratamiento previo con CCR avanzado de riesgo intermedio o alto.

Las tasas de respuesta con terapias sistémicas de inmunoterapia combinada han evidenciado un cambio gradual hacia la terapia sistémica inicial y la consideración de nefrectomías citoreductoras en las fases tempranas y tardías en los pacientes que responden. En este caso, se usa con enfermedad de riesgo favorable y presentó toxicidad por aumento de las transaminasas. Se continuó con el tratamiento hasta completar los dos años de con agente único nivolumab. El paciente está actualmente sin evidencia de enfermedad oncológica con adecuado estatus performance (ECOG:0).

**Contribuciones de autoría:** RMP, JMMP, JAMM han participado en la concepción del artículo, la recolección de datos, su redacción y aprobación de la versión final.

**Financiamiento:** Ningún tipo de financiamiento.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

**Recibido:** 20 de Diciembre, 2023.

**Aprobado:** 26 de Diciembre, 2023.

**Correspondencia:** Robert Malpartida Palomino.

**Dirección:** Condominio Golf Los Andes EDF 06 Departamento 101, 1.era etapa Naña - Chosica Lima-Perú.

**Teléfono:** 981 236 407

**Correo electrónico:** [robertmp7@hotmail.com](mailto:robertmp7@hotmail.com)

## REFERENCIAS

1. Kidney. Cancer Fact Sheets. Cancer Today. Globocan 2018. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization (WHO). Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf>
2. Payet E, Pérez P, Poquioma E, et al. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 - 2012, Volumen 5. Lima 2016. Available from: [http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners\\_2014/2016/Registro%20de%20C%3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012\\_02092016.pdf](http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C%3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf)
3. Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer - INEN. Datos Epidemiológicos. Casos nuevos de cáncer registrados en el INEN, periodo 2000 — 2017 (ambos sexos). Available from: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>
4. Sankin, A, Jacob C, Hongbei W, et al. Rate of Renal Cell Carcinoma Subtypes in Different Races." International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology, 2011; 37 (1): 29-32; discussion 33-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21385477/>
5. Cell cancer histological subtype distribution differs by race and sex. BJU International, 2016; 117 (2): 2860-65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25307281/>
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. 2019. Available from: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2014/index.html](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/index.html)
7. Kiatte T, Patard J, Rakhee H, et al. Prognostic Impact of Tumor Size on pT2 Renal Cell Carcinoma: An International Multicenter Experience." The Journal of Urology, 2007, 178 (1): 35-40; discussion 40. Available from: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2007.03.046>
8. Lam 4, Klatte T, Patard J, et al. Prognostic Relevance of Tumour Size in T3a Renal Cell Carcinoma: A Multicentre Experience." European Urology, 2007; 52 (1): 155-682. Available from: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2007.03.046>
9. Shao Y, Sanchao X, Guangxi S, et al. Prognostic Analysis of Postoperative Clinically Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. Cancer Medicine, December 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997064/>
10. Dall'Oglio MF, Ribeiro-Filho LA, Antunes AA, et al. Microvascular Tumor Invasion, Tumor Size and Fuhrman Grade: A Pathological Triad for Prognostic Evaluation of Renal Cell Carcinoma." The Journal of Urology, 2007; 178 (2): 425-28; discussion 428. Available from: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2007.03.128>
11. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental Renal Cell Carcinoma-Age and Stage Characterization and Clinical Implications: Study of 1092 Patients (1982-1997). Urology. 2000; 56 (1): 58-62. Available from: [https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295\(00\)00534-3/fulltext](https://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(00)00534-3/fulltext)
12. Gary M, Bosniak M. How [ Do it: Evaluating Renal Masses. Radiology 2005; 236 (2): 441—50. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2362040218>



13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 1.2021 — July, 2020. Available from: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/urological/english/kidney.pdf>

14. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706-20. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31157-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31157-3/fulltext)

15. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-68. <https://www.ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.77.6385>

16. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28102259/>

17. Rodríguez Martínez de Llano S, Jiménez-Vicioso A, Mahmood S, Carreras-Delgado JL. Clinical impact of 18F-FDG PET in management of patients with renal cell carcinoma. *Rev Esp Med Nucl.* 1 de enero de 2010;29(1):12-9. <https://doi.org/10.1016/j.remn.2009.11.008>