

## Caso clínico

# Adenocarcinoma renal con metástasis suprarrenal contralateral tratado con inmunoterapia

Hidalgo Pardo, F., Gutierrez Sans-Gadea, C., Losada González, P., Muñoz Vélez, D., Ozonas Moragues, M. (\*)

## Resumen

Presentamos un caso de adenocarcinoma renal con metástasis en glándula suprarrenal contralateral. comentamos la clínica y el tratamiento realizado con inmunoterapia, así como la revisión en la literatura.

## Caso clínico

Paciente de 57 años de edad sin AP de interés, salvo hipertensión arterial esencial de 20 años de evolución controlada con tratamiento médico, que durante un estudio del aparato digestivo por diarrea de varios meses de evolución, se le realiza ecografía abdominal encontrándose una masa sólida de 6 cm de diámetro, con áreas hipocóicas en riñón izquierdo, más otra imagen sólida en suprarrenal derecha.

La exploración física y los estudios de laboratorio fueron normales sin encontrarse alterados los niveles de proteínas y

calcio en sangre. LDH, Fosfatasa alcalina y función hepática normales. Hemograma normal.

En TAC abdominal realizado posteriormente se encontró una masa renal en parte anterior del polo renal izquierdo de características sólidas con áreas hipodensas compatible con adenocarcinoma, adenopatías paraórticas retroperitoneales y masa sólida suprarrenal derecha. Hígado normal. TAC torácico normal. Rx tórax y gammagrafía ósea normal.

Dado el antecedente de HTA se realiza estudio endocrinológico a fin de poder descartar tumor primario concomitante de suprarrenal siendo los niveles en orina de catecolaminas, Ac. Vanil Mandélico y metanefrinas normales, así como el estudio de andrógenos suprarrenales y la cortisona.

Se inició tratamiento inmunoterápico con Interferon alfa subcutáneo (INF $\alpha$ ), Interleukina-2 (IL-2)

subcutánea y 5 Fluoruro Uracilo (5FU) intravenoso, siguiendo los trabajos de atzpodien (1,2), tras el cual se visualizó una reducción de la masa tumoral retroperitoneal en TAC de control, al mes de iniciar el tratamiento, por lo que se decidió realizar cirugía radical reductora de masa para seguir con tratamiento de inmunoterapia más agresivo.

Con estudio preoperatorio normal y de catecolaminas en orina normales, se realizó nefrectomía radical izquierda con linfadenectomía retroperitoneal amplia y extirpación de masa suprarrenal derecha, encontrándose intraoperatoriamente masa suprarrenal derecha nodular, blanda, bien delimitada, de unos 4-5 cm. Tumor renal izquierdo con neovascularización y adenopatías retroperitoneales muy grandes en íntima relación con la aorta.

Aunque quirúrgicamente hubo sensación de radicalidad y se mantuvo parte de la gl. suprarrenal derecha, el paciente recibió tratamiento sustitutivo con terapia esteroidea.

(\*) Servicio de Urología y Nefrología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca.

El examen histopatológico confirma el adenocarcinoma renal de cels claras multiquísticas y multifocal, con invasión de grasa perirrenal, cápsula y seno renal. Trombo en vena renal, ganglios positivos y metástasis suprarrenal contralateral. El estadio clínicopatológico según clasificación TNM es T4 N3 M+.

Con postoperatorio correcto fué dado de alta siguiendo controles periódicos en nuestras consultas externas. El paciente ha estado asintomático y con estabilización de su enfermedad durante un año y medio, no presentando nuevas recidivas.

## Comentarios

### Inmunoterapia en el carcinoma metastásico.

En el caso del carcinoma renal metastásico desde hace años desde hace años se han experimentado diversos tratamientos inmunoterápicos basándose en que es posible estimular la respuesta inmune del huésped para convertirla en un efectivo agente antitumoral (3).

Los primeros estudios utilizaron inmunoterapia inespecífica con BCG,ARN xenogénico de animales inmunizados y células tumorales irradiadas. Posteriormente se están utilizando interferones humanos (son glicoproteínas producidas por las cels humanas ante infecciones u otros inductores que provocan el estímulo de la célula natural asesina) e Interleukina 2 (citokina que estimula el crecimiento de linfocitos T activados contra las cels tumorales) (4).

**ROSENBERG y cols** (5) en 1994 estudiaron 283 pacientes con melanoma metastásico o carcinoma de cels renales avanzado a los que administraron altas dosis de IL-2 en bolus i.v., produciéndose una clara regresión tumoral (total en un 7% y parcial en 13%). Lo más importante de este estudio fue que la duración de las

respuestas completas era de 7-91 meses después del tratamiento. Los problemas tóxicos fueron muy importantes, pues, a pesar de no producirse neutropenia ni inmunosupresión, aparecieron problemas cardiovasculares, hepáticos, neurológicos y renales con frecuencia.

**LISSONI y cols** (6) investigaron la eficacia de la administración de IL-2 subcutánea en pacientes con cáncer renal avanzado a los que previamente se les había tratado con alfa interferon, obteniendo respuestas parciales en el 31% de los enfermos estudiados, y estabilización de la enfermedad en el 54% de los mismos.

La importancia de este estudio radica en la disminución de la toxicidad al usar la IL-2 por vía subcutánea, y en que el porcentaje de remisiones tumorales es comparable al tratamiento endovenoso.

**AZTPODIEN y cols** (1,2) utilizaron en pacientes con carcinoma de cels renales metastásico, un régimen terapéutico combinado de IL-2, más alfa interferon y 5FU de forma ambulatoria, obteniendo una tasa de respuesta objetiva del 48'6% y una duración media de las respuestas de 7 meses.

Esta respuesta es mejor que la terapia única con INF alfa (16%) y con INF alfa + IL-2 (28%), siendo la toxicidad sistémica media o moderada, sin presentarse mucositis severa por el uso de 5FU.

Además de este estudio se determinó que el uso secuencial de INF alfa, IL-2 y 5FU en el ca. de cels renales metastásico incrementaba el índice de respuesta al tratamiento.

En nuestro caso, basándonos en los estudios de Atzpodien y dado que se trataba de un paciente joven, decidimos probar primero si el tumor era sensible a la Inmunoterapia, y al obtener buenos resultados, nos decidimos por una cirugía lo más radical posible a fin de extirpar el máximo de tumor y facilitar la acción inmunoterápica con los sucesivos ciclos de tratamiento.

## Resumen

—El carcinoma de células renales metastásico tiene un pobre pronóstico con una supervivencia a los 5 años menor del 10% y por el momento no se ha establecido una terapia estándar (1).

—Los estudios clínicos realizados utilizando alfa-IFN han producido una regresión objetiva de la enfermedad en un 5-27% con una tasa de respuesta del 16% (1).

—El uso de altas dosis e.v. de IL-2 en unión a cels Killer activadas por linfocinas han producido > 33% de respuestas de este tipo aunque limitadas por la toxicidad (1).

—El uso de INF-alfa e IL-2 ha aumentado la tasa de respuesta al 36%. Si ambos se asocian a 5Fu ev la tasa aumenta al 48% (1).

—Este caso fue el inicio de un protocolo de Inmunoterapia en nuestro Centro para el tratamiento del Carcinoma Renal metastásico.

## Bibliografía

1—Atzpodién J, Kirchner H, López E, Deckert M, Fenner M y Poliwoda H.: "IL-2 in combination with IFN-alfa and 5-FU for metastatic renal cell cancer". Eur. J. Cancer, Vol.29A, Suppl.5, pp.56-58, 1993.

2—Atzpodién J, Kirchner H, Franks C R, Körter A, Palmer P A, Evers P, and Poliwoda H: Outpatient treatment of advanced human cancer using a combination of recombinant interleukin-2 and interferon-alfa 2b. Insights into immunotherapy, Vol.1. Nº1. June 1990.

3— Editoriales JAMA: "Immunotherapy for Metastatic Cancer" Establishing a "Proof of Principle". Jama, March 23/30. Vol 271, nº 12.

4—J.L. Ruiz Cerdá y J.F. Jimenez Cruz: "Tumores del Parénquima renal" en Tratado de Urolo-

gía: J.F. Jimenez Cruz y L.A. Rioja Sanz. Cap. 63. Tomo II. Pag.1120-1122. Editores J.R. Prous.

5—Rosenberg S A, Yang J C, Topalian S L, Schawartzentruber D J, Weber J S, Parkinson D R Seipp C A, Einhorn J H, White D E: Treatment of 283 Consecutive Patients with Metastatic Melanoma or Renal Cell Cancer Using High-Dose Bolus Interleukin-2. JAMA, March 23/30, 1994—Vol 271, Nº 12. Pag.907-913.

6—Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, Crispino S, Paolorosi F, Archili C, Vaghi M y Tancini G.: "Second Line Therapy With Lowdose Subcutaneous Interleukin-2 Alone in Advanced Renal Cancer Patients Resistant to Interferon-alfa". Eur. J. Cancer. Vol. 28, Nº 1, pp.92-96, 1992.

C. de células renales. tratamiento con Interleukina-2 (IL-2), Interferon alfa-2a (INF) y 5-Fluorouracilo (5-FU). Atzpodién J (Eur J cancer 1993).

pauta:

IL-2 20 mill/m<sup>2</sup> tres veces a la semana, sem 1<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup>

IL-2 5 mill/m<sup>2</sup> tres veces a la semana, sem 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup>

IMF 6 mill/m<sup>2</sup> una vez a la semana, sem 1<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup>

IMF 6 mill/m<sup>2</sup> tres veces a la semana, sem 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup>

IMF 9 mill/m<sup>2</sup> tres veces a la semana, sem 5<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup>

5-FU 750 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana, sem 5<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup>

Volver a iniciar el ciclo.

## Tabla I