

PRESENTACIÓN DE CASO

Carcinoma renal metastásico tratado con un candidato vacunal con VEGF como diana. Reporte de caso

Metastatic renal carcinoma treat with a vaccine candidate with VEGF as target. Case report

Katty Hind Selman-Housein Bernal^I, Mónica Bequet-Romero^{II}, Javier Sánchez Ramírez^{III}, Josué de la Torre Pupo^{IV}, Duneydis Godínez Díaz^V, Marta Ayala Ávila^{VI}, por el grupo de investigadores del estudio CENTAURO.

I Especialista de I y II Grado en Medicina Interna. Máster en Ensayos Clínicos. Investigador Agregado. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

II Licenciada en Bioquímica. Doctor en Ciencias. Investigador Auxiliar. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

III Licenciado en Bioquímica. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

IV Especialista de I Grado en Oncología. Diploma en Radioterapia y Cuidados Paliativos. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

V Licenciada en Enfermería. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

VI Licenciada en Bioquímica. Doctor en Ciencias. Investigador Titular. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realiza reporte de caso de paciente masculino de setenta y cinco años de edad, que recibe diagnóstico en agosto de 2013 de carcinoma renal metastásico. El paciente fue incluido en ensayo clínico. Un candidato vacunal para tumores sólidos con factor de crecimiento del endotelio vascular fue administrado como diana. Se describe la evolución clínica a largo plazo y

respuesta inmune a la vacunación luego de veintinueve meses de inmunizaciones cada cuatro semanas. Se discuten los resultados.

Palabras clave: inmunoterapia activa en cáncer, carcinoma renal metastásico.

ABSTRACT

We present case report of 75 years old patient diagnose in august 2013 of metastatic renal carcinoma. The patient was included in clinical trial. A vaccine candidate for solid tumors with VEGF as target was administrated. It is describe long-term clinical evolution and immune response to vaccination after 29 months of immunizations every four weeks. Results are discuses.

Key words: active immunotherapy in cancer, metastatic renal carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El estudio CENTAURO-2⁽¹⁾ es la segunda investigación en seres humanos con el candidato vacunal para tumores sólidos CIGB-247. Esta molécula es un antígeno recombinante producido en *Echerichia coli*, denominado p64K-hVEGF_{KDR} del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de La Habana (CIGB). En esta investigación se evaluó el antígeno con dos adyuvantes a diferentes dosis: fosfato de aluminio (700 ug) o VSSP (Very Small Sized Proteoliposomes), producido en el Centro de Inmunología Molecular de La Habana (200 ug o 400 ug).

El CIGB-247 ha sido diseñado para producir una respuesta inmune de anticuerpos capaces de bloquear la interacción entre VEGF-A (vascular endothelial growth factor-A) y sus receptores en las células endoteliales activadas. Estos anticuerpos afectan la neo-angiogénesis y en consecuencia, el crecimiento y la diseminación tumoral.

Presentación del caso

Paciente masculino de setenta y cinco años de edad con antecedentes de hipertensión arterial esencial y diabetes mellitus tipo II, controladas, que recibe el diagnóstico en agosto de 2013 de carcinoma renal metastásico (metástasis bilaterales).

El paciente se encontraba asintomático al diagnóstico y en estudio imagenológicos se reportó: riñón derecho con anatomía renal deformada por

lesiones tumorales multilobuladas, la del polo superior con diámetro de 84 mm x 89 mm y presencia de calcificaciones y la del polo inferior de 59 mm x 64 mm. Riñón izquierdo de iguales características, con lesión en el polo superior de 68 mm x 72 mm y en el polo inferior de 58 mm x 56 mm, con calcificaciones.

Se le brindó la información al paciente del ensayo clínico CENTAURO-2 (*Código del estudio: IG/CIGB-247I/TS/1302. Número de registro público – registro primario de la OMS: RPCEC00000155*) y luego de su valoración personal y familiar brinda su consentimiento informado el 5 de septiembre de 2013 para su inclusión en la investigación. Código del paciente: CQ-13.

El paciente fue asignado al grupo V, recibiendo la combinación de 800 ug de CIGB-247+700ug de fosfato de aluminio.

El esquema de inmunización a cumplir durante el ensayo se dividió en:

- Fase de inducción: una vacunación quincenal por ocho semanas (cuatro dosis).
- Booster: una re-inmunización en la semana doce (cuatro semanas después).

El ensayo concluyó en la semana dieciséis y el paciente continuó recibiendo inmunizaciones cada cuatro semanas de forma ininterrumpida.

Evaluación de seguridad

Durante la ejecución del ensayo y en la administración a largo plazo del candidato vacunal el paciente no refirió eventos adversos. La seguridad del CIGB-247 se probó durante la ejecución del primer ensayo clínico CENTAURO⁽¹⁾; investigación que no tuvo reportes de eventos adversos graves; los de mayor frecuencia fueron los locales (a nivel del sitio de inyección). Todos los eventos con relación de causalidad demostrada o probable con el producto en investigación, fueron de intensidad leve a excepción de un reporte de fiebre de intensidad moderada que fue solucionado con tratamiento medicamentoso.

Evaluación de respuesta inmune

Las pruebas realizadas para la evaluación de la respuesta inmune a la vacuna fueron:

- Determinación por ELISA de la seroconversión para anticuerpos contra el VEGF humano.

- Evaluación por ELISA de la capacidad de los sueros de los pacientes inmunizados para bloquear la interacción del VEGF con su receptor (VEGFR-2).
- Determinación de Enzyme-Linked ImmunoSpot (ELISPOT) para IFN γ para la caracterización de la respuesta celular.
- Cuantificación de VEGF teóricamente derivado de las plaquetas a través de ELISA.

El paciente resultó positivo a las tres primeras determinaciones desde la inducción de la vacunación y se ha mantenido positivo hasta las últimas determinaciones realizadas a los veinticuatro meses.

La cuantificación de VEGF libre se mantuvo sin variación durante el ensayo clínico y disminuyeron en las evaluaciones a los doce y veinticuatro meses.

Además se realizaron cuantificaciones de complementos CD3, CD4 y CD8 fuera de protocolo, todas con incremento en este paciente.

La presencia de anticuerpos contra el VEGF (seroconversión) y su capacidad de bloquear su interacción con el receptor (VEGFR), evidencian la inducción de la respuesta inmune humoral del CIGB-247. La inducción de estos anticuerpos puede conducir a la disminución de las células endoteliales circulantes y progenitoras endoteliales que en su conjunto, afectan la formación de nuevos vasos tumorales (efecto anti-angiogénico). El incremento de la actividad de bloqueo de este receptor en específico, se asoció positivamente en algunos estudios preclínicos con el efecto anti-tumoral⁽²⁾.

La inducción de linfocitos T citotóxicos por este candidato vacunal, es un importante resultado, en especial teniendo en consideración la relevancia que presenta esta respuesta en las terapias inmunológicas en cáncer^(2,3), lo cual adiciona a la respuesta humoral ya descrita para el candidato vacunal CIGB-247, evidencias de respuesta celular que potencian su efecto antitumoral. Reportes de la literatura abogan por la combinación de antiangiogénicos con estimuladores de la respuesta inmune celular (efecto en múltiples dianas) como nuevo pilar en el control de las enfermedades oncoproliferativas⁽²⁾.

Evolución clínica

El paciente ya cumplió veintinueve meses de inmunizaciones con el candidato vacunal CIGB-247. Clínicamente se mantiene asintomático, con estado

funcional según la Escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) en cero y trabajando como camionero, realizando viajes interprovinciales que implican esfuerzos físicos adicionales; resultados estos que demuestran el beneficio clínico que esta terapia ha aportado al paciente.

Los seguimientos evolutivos imagenológicos reportan al paciente, según los criterios de RESIST (*response evaluation criteria in solid tumors*) en enfermedad estable.

La sobrevida a los cinco años para pacientes con carcinoma renal metastásico es del 8%⁽⁴⁾. El tiempo libre de progresión no ha percibido grandes variaciones con las nuevas terapias adoptadas. Estudios con bevacizumab en este nicho, reportan un tiempo libre de progresión de 10.2 meses en el brazo tratado, con la combinación bevacizumab e interferón sobre 5.4 meses en el brazo tratado únicamente con interferón⁽⁵⁾. Un estudio similar, pero en este caso con sunitinib, reportan once meses en el brazo combinado con interferón contra cuatro meses en el de interferón como monoterapia⁽⁶⁾. Estos estudios reportan como principal evento adverso grave la proteinuria.

El paciente continúa recibiendo vacunaciones sistemáticas cada cuatro semanas.

CONCLUSIONES

Aunque no es posible extrapolar resultados entre ensayos clínicos aleatorizados y el reporte de un caso, resulta interesante que nuestro paciente presenta hasta el momento veintinueve meses de tiempo libre de progresión, con el beneficio sobreañadido de la ausencia de eventos adversos a la inmunoterapia activa con CIGB-247.

El paciente continúa recibiendo vacunaciones sistemáticas cada cuatro semanas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gavilondo JV, Hernández F, Ayala M, de la Torre AV, de la Torre J, Morera Y, et al. Specific active immunotherapy with a VEGF vaccine in patients with advanced solid tumors. Results of CENTAURO antigen doses escalation phase I clinical trial. *Vaccine*. 2014;32:2241-50.

2. Schlom J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:599-613.
3. Silk AW, Finn OJ. Cancer vaccines: a promising cancer therapy against all odds. *Fut Oncol.* 2007;3:299-306.
4. American Cancer Society. National Cancer Data Base; 2014.
5. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P. For the AVOREN trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007;370:2103-11.
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115-24.

Recibido: 25 de febrero de 2016

Aceptado: 20 de abril de 2016

Dra. Katty Hind Selmán Hussein Bernal. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Calle 216 y 11B, Siboney, Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: khselman@cimeq.sld.cu