

# Tratamiento quirúrgico del carcinoma de células renales en la enfermedad de von Hippel-Lindau

Jaime Uscanga-Yépez,\* Francisco Rodríguez-Covarrubias,\*  
Juan Morales,\*\* Julio Granados,\*\* Fernando Gabilondo-Navarro\*

\* Departamento de Urología, \*\* Departamento de Genética y \*\*\* Departamento de Trasplantes,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

*Surgical treatment of renal-cell carcinoma in patient with von-Hippel disease*

RESUMEN

## ABSTRACT

**Objective.** To describe the clinical outcome of surgical treatment of renal-cell carcinoma in patients with von Hippel-Lindau disease. The clinical, demographic and histopathological characteristics were evaluated. **Material and methods.** Of 468 patients with renal-cell carcinoma treated surgically at our institution from 1982 to 2010, eight with von Hippel-Lindau disease were identified. Relevant variables included tumor stage, type of surgery, recurrence and mid-term renal function. **Results.** Seven out of eight patients 7 were treated with nephron-sparing surgery. The other underwent radical nephrectomy. During the follow-up of  $89.3 \pm 67.5$  months, two patients had ipsilateral tumor recurrence and one in the contralateral kidney. Mean survival was 72 months in seven out of eight patients that also preserved normal renal function; one patient with uncontrolled diabetes died five years after surgery from complications of chronic kidney disease. **Conclusion.** Nephron-sparing surgery offers acceptable functional and oncologic results for patients with renal-cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease.

**Key words.** Renal-cell carcinoma. von-Hippel-Lindau disease. Partial Nephrectomy. Mexico.

**Objetivo.** Describir los resultados del manejo quirúrgico mediante cirugía preservadora de nefronas en pacientes con cáncer de células renales y enfermedad de von Hippel-Lindau. Analizar las características clínicas, demográficas e histopatológicas. **Material y métodos.** De 468 pacientes con cáncer de células renales tratados quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, entre 1982 y 2010, ocho tuvieron enfermedad de von Hippel-Lindau. Las variables relevantes fueron: estadio del tumor, tipo de cirugía, recurrencia y preservación de la función renal a mediano plazo. **Resultados.** De los ocho pacientes, siete fueron tratados con nefrectomía parcial y uno con nefrectomía radical. Durante el seguimiento de  $89.3 \pm 67.5$  meses se encontró recurrencia local en dos pacientes y en el riñón contralateral en otro. La supervivencia promedio fue de 72 meses en siete casos, en quienes además se logró preservar la función renal sin necesidad de terapia sustitutiva. Un paciente con diabetes mellitus de difícil control falleció por enfermedad renal crónica cinco años después de la cirugía. **Conclusión.** La nefrectomía parcial ofrece resultados funcionales y oncológicos adecuados en pacientes con cáncer de células renales y enfermedad de von Hippel-Lindau.

**Palabras clave.** Cáncer de células renales. Enfermedad de von-Hippel-Lindau. Nefrectomía parcial. México.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es un síndrome con heterogeneidad clínica que incluye predisposición a cáncer y cuya forma de herencia es autosómica dominante. El gen VHL tiene una mutación de la proteína supresora de tumores codificada

en el brazo corto del cromosoma 3 en la región p25. Tiene una frecuencia aproximada de un caso por cada 35,000 individuos.<sup>1-3</sup> Clínicamente la aparición de tumores es una característica consistente, dentro de los que se incluyen hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC) y de retina, feocromocitomas, tumores neuroendocrinos y carcinoma de

células renales (CCR). Otras alteraciones incluyen quistes pancreáticos o renales, en hombres, cistadenomas de epidídimo y en mujeres cistadenomas en los oviductos.<sup>2</sup>

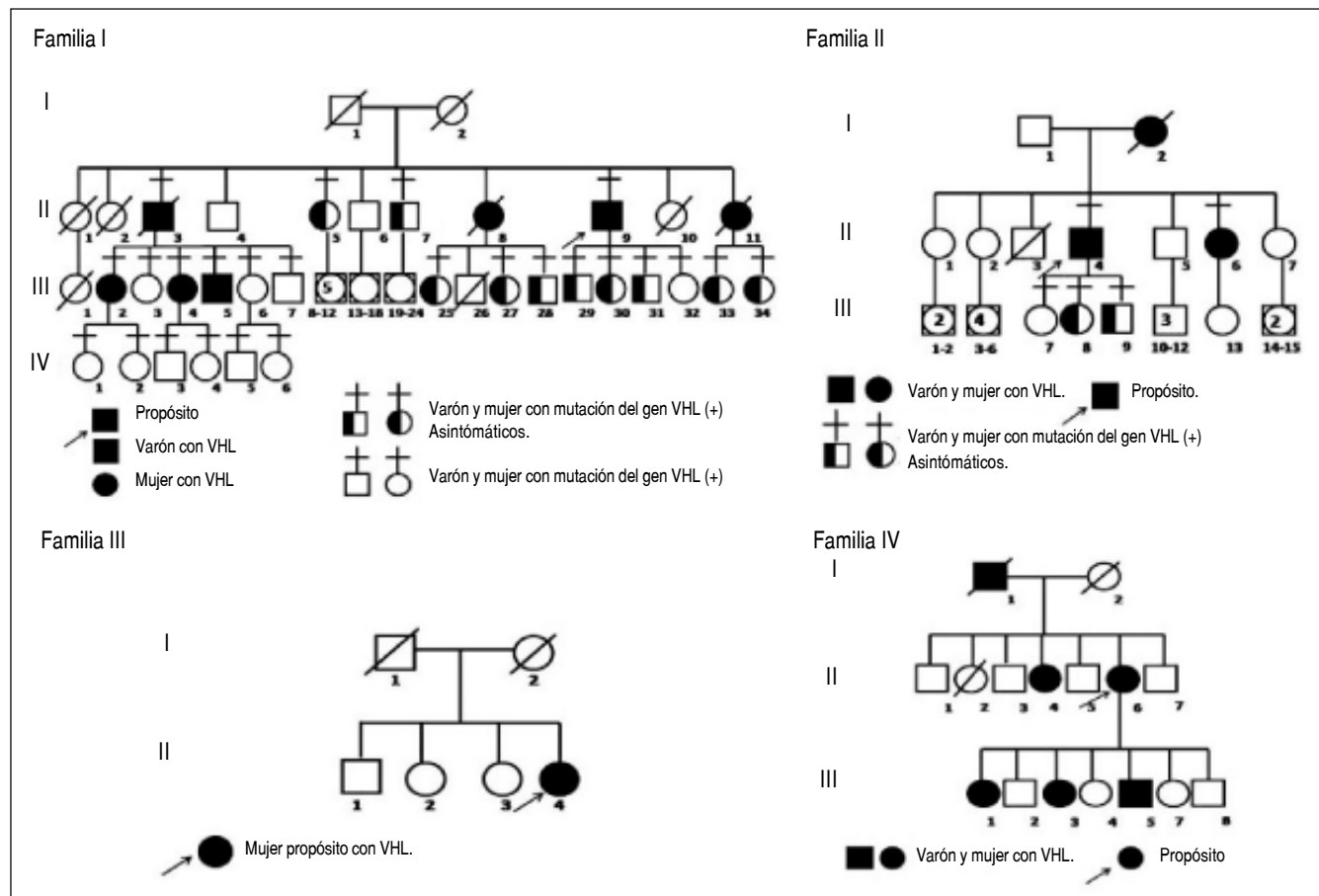
La edad al momento del diagnóstico es de 29 a 48 años para los hemangioblastomas del SNC y de 44.8 a 61.8 años para el CCR.<sup>3,4</sup> Los primeros ocurren en 60-80% de los casos y la localización más frecuente es el cerebelo, seguida de la médula espinal y cerebro, mientras que los retinianos se presentan hasta en 50%.<sup>5</sup> El riesgo de feocromocitoma está relacionado con el subtipo clínico y tipo de mutación genética.<sup>6</sup> Los quistes y tumores pancreáticos son un hallazgo común, usualmente benignos, y que en raras ocasiones comprometen la función pancreática.<sup>3,7</sup>

El diagnóstico de la enfermedad se realiza clínicamente y se confirma a nivel molecular al identificar la mutación del gen VHL.<sup>3,4,8</sup> El diagnóstico y tratamiento oportuno de algunas de las alteracio-

nes, en particular de las lesiones del SNC y del CCR ha permitido reducir la morbilidad y mortalidad.<sup>2-5</sup>

El CCR es la neoplasia maligna más frecuente en esta entidad, ya que se presenta en 24 a 45% de los casos, pero a diferencia del CCR esporádico tiende a ser multifocal y bilateral. Diversos estudios han demostrado que, aunque tienen una alta tasa de recurrencia local, su potencial metastásico no es tan alto como el de los tumores esporádicos.<sup>5-8</sup> No obstante, en el pasado era reportado como la principal causa de muerte.<sup>3,9-12</sup> El tratamiento de elección es la cirugía<sup>10-13</sup> y la nefrectomía parcial (NP), se ha establecido como la técnica de elección, principalmente en tumores  $\leq 4$  cm, ya que disminuye la posibilidad de enfermedad renal crónica<sup>20</sup> y brinda buenos resultados oncológicos.

En este trabajo se reporta una serie de ocho pacientes con enfermedad de VHL.



**Figura 1.** Se muestran las genealogías de los propósitos con enfermedad de VHL. Las familias I, II y IV muestran clásica herencia autosómica dominante. El análisis molecular del gen VHL de las familias I y II mostró la inserción de una adenina en el exón 1 y una mutación puntual también en el exón 1, respectivamente. Ambas alteraciones crean una proteína no funcional.

## OBJETIVO

Describir la evolución a mediano plazo y los resultados del tratamiento quirúrgico del CCR en este tipo particular de pacientes. De manera secundaria se hace una descripción genética de los integrantes de esta serie.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisó en forma retrospectiva la serie de 468 pacientes con diagnóstico de CCR operados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) y se identificaron aquéllos que padecieran la enfermedad de VHL. El diagnóstico se realizó mediante criterios clínicos y moleculares.<sup>3</sup> Se registraron las características demográficas e histopatológicas, así como el número y tipo de intervenciones. El seguimiento de los pacientes fue multidisciplinario y el abordaje terapéutico fue mediante nefrectomía parcial (NP) o nefrectomía radical (NR) según las dimensiones y características

anatómicas de cada tumor. Se realizó un análisis descriptivo con promedios y proporciones.

## RESULTADOS

Se identificaron ocho pacientes, cuyo diagnóstico de enfermedad de VHL se confirmó mediante métodos moleculares; de éstos, cuatro pertenecen a una familia con varios integrantes afectados por la enfermedad con clara segregación autosómica dominante; otros dos miembros pertenecen a una misma familia y los dos restantes aparentemente son casos aislados (Figura 1). El tiempo de seguimiento fue de  $89.3 \pm 67.5$  meses, la edad fue de 33.8 años (22-46) en mujeres y de 44 años (41-47) en hombres. El resto de las características demográficas y clínicas se enlistan en el cuadro 1. Dos pacientes tuvieron tumores renales bilaterales.

Siete pacientes fueron manejados mediante NP y uno con NR, todos con intento curativo. Se realizó linfadenectomía regional en dos pacientes, en quienes el muestreo ganglionar fue negativo para malignidad.

**Cuadro 1.** Características preoperatorias.

| Casos  | G | Edad (años) | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | TAB | CR (mg/dL) | HB (g/dL) | FA (UI/L) | OT             | COMORB    |
|--------|---|-------------|--------------------------|-----|------------|-----------|-----------|----------------|-----------|
| Caso 1 | F | 32          | 21.6                     | No  | 0.44       | 12.4      | 52        | HR, HC, QR, QP | -         |
| Caso 2 | F | 24          | 22.9                     | No  | 0.68       | 14.7      | 681       | HR, HC, QP     | -         |
| Caso 3 | F | 22          | 30.9                     | Sí  | 0.80       | 16.1      | 103       | -              | IRCT, HAS |
| Caso 4 | M | 41          | 24.9                     | Sí  | 1.20       | 16.1      | 63        | RC             | DM2, HAS  |
| Caso 5 | F | 46          | 20.6                     | No  | 0.80       | 13.7      | 233       | QP             | -         |
| Caso 6 | F | 43          | 25.4                     | No  | 0.60       | 11.6      | 72        | HC, HR, QP     | -         |
| Caso 7 | M | 47          | 19.8                     | No  | 0.83       | 17.1      | 65        | -              | -         |
| Caso 8 | F | 36          | 32.0                     | No  | 0.67       | 14.4      | 57        | HC, QP         | -         |

G: género. IMC: índice de masa corporal. TAB: tabaquismo. CR: creatinina. HB: hemoglobina. FA: fosfatasa alcalina. OT: otros tumores. COMORB: comorbilidades. F: femenino. M: masculino. HR: hemangioblastoma retiniano. HC: hemangioblastoma cerebeloso. QR: quiste renal. QP: quiste pancreático. RC: riñón contralateral. IRCT: insuficiencia renal crónica terminal. DM2: diabetes mellitus tipo 2. HAS: hipertensión arterial sistémica.

**Cuadro 2.** Características postoperatorias.

| Caso   | Tipo Qx | Lateralidad | Ubic     | Ady | Grado nuclear | Multic | Diam (cm) | TNM | RC | SR   |
|--------|---------|-------------|----------|-----|---------------|--------|-----------|-----|----|------|
| Caso 1 | Parcial | Bilateral   | Superior | No  | 2             | Sí     | 4.3       | 1b  | No | -    |
| Caso 2 | Parcial | Derecho     | Inferior | No  | 1             | Sí     | 1.3       | 1a  | Sí | L.Q. |
| Caso 3 | Parcial | Izquierdo   | Superior | No  | 2             | No     | 3.1       | 1a  | No | -    |
| Caso 4 | Parcial | Bilateral   | Inferior | Sí  | 2             | No     | 6.0       | 1b  | Sí | L.Q. |
| Caso 5 | Radical | Derecho     | Superior | No  | ND            | No     | 4.3       | 1b  | No | -    |
| Caso 6 | Parcial | Derecho     | Inferior | No  | 2             | No     | 3.6       | 1a  | No | -    |
| Caso 7 | Parcial | Izquierdo   | Inferior | No  | 2             | No     | 1.9       | 1a  | No | -    |
| Caso 8 | Parcial | Derecho     | Completo | No  | 2             | Sí     | 1.8       | 1a  | Sí | R.C. |

Tipo Qx: tipo de cirugía. Ubic: ubicación del tumor en polo superior, inferior o totalidad del riñón. Ady: tratamiento adyuvante. Multic: multicentricidad. Diam: diámetro mayor del tumor. TNM: clasificación *tumor, node, metastasis* de estadaje. SR: sitio de recurrencia tumoral. LQ: lecho quirúrgico. RC: riñón contralateral. ND: no disponible.

nidad. En todos se confirmó el diagnóstico de CCR en el análisis histopatológico final. La media del tamaño de los tumores fue de 3.3 cm (1.3-6.0), y cinco se localizaron en el polo inferior. En seis casos el grado nuclear (Fuhrman) fue 2 (en otros dos casos no estuvo disponible) y el estadio según la clasificación de TNM fue 1a en cinco casos, 1b en dos y 2 en un caso. En 80% se identificó, además, algún tumor en SNC, 40% en páncreas y 38% en retina. Tres pacientes tuvieron recurrencia del CCR (dos locales y uno en el riñón contralateral) después de 28.4 meses de la cirugía inicial (22.5-34.1). Los hallazgos histológicos y las características de los tumores se enlistan en el cuadro 2.

Sólo uno de los pacientes, que presentó enfermedad bilateral, desarrolló enfermedad renal crónica que requirió terapia sustitutiva y falleció cinco años después debido a complicaciones de la falla renal. El resto de los pacientes continúa en seguimiento sin necesidad de terapia sustitutiva.

## DISCUSIÓN

Los casos índice incluidos en este trabajo constituyen un subgrupo de pacientes con enfermedad de VHL, inicialmente identificada en SNC antes publicados.<sup>21</sup> Las mutaciones descritas en este subgrupo confirman las reportadas en otras series y con ello la correlación genotipo-fenotipo. Lo anterior sugiere la pertinencia de realizar un tamizaje molecular a los familiares en riesgo y así detectar tempranamente el CCR.

Aunque en la actualidad existen diversas opciones para el tratamiento del CCR en la población general, en el caso de los pacientes con VHL la NP es el tratamiento de elección<sup>7-9</sup> pues ofrece un adecuado control oncológico y permite preservar la función renal. Walther, *et al.*,<sup>14</sup> reportaron su experiencia de 10 años con el uso de NP en tumores con un diámetro  $\leq 3$  cm ( $n = 52$ ). En dicha serie, con un seguimiento de 60 meses, no se demostró actividad metastásica durante el seguimiento y ningún paciente requirió terapia sustitutiva por insuficiencia renal terminal.

Las tasas de recurrencia reportadas fluctúan entre 4 y 51%,<sup>10-15</sup> cifra que fue similar en nuestra serie (37.5%). Una explicación potencial es la presencia de enfermedad microscópica residual no eliminada en la cirugía inicial.

Respecto a la etapa de presentación, siete de los casos se encontraron en estadio I, lo cual coincide con lo reportado por Steinbach, *et al.*,<sup>10</sup> quienes en una serie multicéntrica de 65 pacientes encontraron que 75% de los pacientes estuvo en estadio I, 17%

en estadio II, 6% en estadio III y 2% en estadio IV. De éstos, 49 fueron tratados con NP y 51% presentó recurrencia (media de seguimiento de 68 meses). Dos tuvieron enfermedad metastásica y el resto local. Por el contrario, Roupret, *et al.*,<sup>13</sup> no encontraron evidencia de metástasis en pacientes con VHL tratados con NP (media de seguimiento de 55.9 meses).

La supervivencia específica a cáncer reportada es de 100% a cinco años y 67% a 10 años.<sup>10-14</sup>

El riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica en VHL alcanza 23% y depende del número de tumores renales, la tasa de recurrencia y la necesidad de procedimientos quirúrgicos subsecuentes.<sup>14</sup> Existen nuevas técnicas de mínima invasión, como la ablación por radiofrecuencia o crioablación, las cuales se encuentran en protocolos de investigación.<sup>18,19</sup>

Aunque la principal limitante de nuestro estudio es el pequeño número de pacientes, éste es equiparable a lo reportado por otros autores en estudios institucionales.<sup>10</sup> Después de una búsqueda exhaustiva este trabajo representa la primera serie reportada en México de CCR asociado a enfermedad de VHL con diagnóstico genético y seguimiento a mediano plazo.

## CONCLUSIÓN

Los resultados demuestran que, a mediano plazo, la nefrectomía parcial ofrece resultados funcionales y oncológicos<sup>16,17</sup> adecuados en pacientes con cáncer de células renales asociado a enfermedad de von Hippel-Lindau.

## REFERENCIAS

1. Matin SF, Ahrar K, Wood CG, Daniels M, Jonasch E. Patterns of intervention for renal lesions in von Hippel-Lindau disease. *BJU Int* 2008; 102: 940-5.
2. Maher ER, Neumann HP, Richard S. Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 617-23.
3. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361: 2059-67.
4. Dollfus H, Massin P, Taupin P, et al. Ocular manifestations in von Hippel-Lindau disease: a clinical and molecular study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 3067-74.
5. Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 2003; 98: 82-94.
6. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459-66.
7. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, et al. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The groupe francophone d'étude de la maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 2000; 119: 1087-95.
8. Maher ER, Kaelin WG Jr., Von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 381-91.

9. Spencer WF, Novick AC, Montie JE, Streem SB, Levin HS. Surgical treatment of localized renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* 1988; 139: 507-9.
10. Steinbach F, Novick AC, Zincke H, et al. Treatment of renal-cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: a multicenter study. *J Urol* 1995; 153: 1812-16.
11. Frydenberg M, Malek RS, Zincke H. Conservative renal surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau's disease. *J Urol* 1993; 149: 461-4.
12. Novick AC, Streem SB. Long-term follow up after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 1992; 147: 1488-90.
13. Roupert M, Hopirtean V, Mejean A, et al. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau's disease: a single center experience. *J Urol* 2003; 170: 1752-5.
14. Walther MM, Choyke PL, Glenn G, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol* 1999; 161: 1475-9.
15. Herring JC, Enquist EG, Chernoff A, Linehan WM, Choyke PL, Walther MM. Parenchymal sparing surgery in patients with hereditary renal cell carcinoma: 10-year experience. *J Urol* 2001; 165: 777-81.
16. Jeschke K, Peschel R, Wakonig J, Schellander L, Bartsch G, Henning K. Laparoscopic nephron-sparing surgery for renal tumors. *Urology* 2001; 58: 688-92.
17. Guillonneau B, Bermúdez H, Gholami S, et al. Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: single center experience comparing clamping and no clamping techniques of the renal vasculature. *J Urol* 2003; 169: 483-6.
18. Shingleton WB, Sewell PE Jr. Percutaneous renal cryoablation of renal tumors in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Urol* 2002; 167: 1268-70.
19. Rendon RA, Kachura JR, Sweet JM, et al. The uncertainty of radio frequency treatment of renal cell carcinoma: findings at immediate and delayed nephrectomy. *J Urol* 2002; 167: 1587-92.
20. López-Garibay LA, Cendejas-Gómez JJ, Rodríguez-Covarrubias F, et al. Función renal a largo plazo en pacientes con cáncer de células renales tratados quirúrgicamente: comparación entre nefrectomía radical y parcial. *Rev Invest Clin* 2013; 65: 7-11.
21. Rasmussen A, Nava-Salazar S, Yescas P, et al. Von Hippel-Lindau disease germline mutations in Mexican patients with cerebellar hemangioblastoma. *J Neurosurg* 2006; 104: 389-94.

*Reimpresos:*

**Dr. Fernando Gabilondo-Navarro**

Departamento de Urología  
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
 Salvador Zubirán  
 Vasco de Quiroga Núm. 15  
 14080, México, D.F.  
 Tel.: (55) 5487-0900, ext. 2145  
 Correo electrónico: fgabilondon@hotmail.com

*Recibido el 17 de diciembre 2012.*

*Aceptado el 27 de mayo 2013.*