



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y**  
**NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”**



**DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA**

**“INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE MÉXICO”**

**TESIS DE POSGRADO**  
**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICO**

**PRESENTA**

Dr. Paola Inés Valdez Sandoval

**TUTORA DE TESIS**

Dra. Maria Teresa Bourlon de los Ríos

**COTUTORA**

Dra. Yanin Chávarri Guerra

**Ciudad de México, Julio 2024**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE  
VON HIPPEL-LINDAU EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER RENAL DE  
CÉLULAS CLARAS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE MÉXICO



INCMNSZ  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

---

Dr. José Alberto Ávila Funes  
Director de Enseñanza del INCMNSZ

---

Dr. Eucario León Rodríguez  
Jefe de Servicio de Oncología

---

Dra. Maria Teresa Bourlon de los Ríos  
Tutora de Tesis

---

Dra. Yanin Chávarri Guerra  
Cotutora de Tesis

---

Dra. Paola Inés Valdez Sandoval  
Residente de tercer año de Oncología Médica

## Índice

<b>1. Resumen.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>3. Antecedentes.....</b>	<b>6</b>
<b>4. Planteamiento del problema y justificación.....</b>	<b>14</b>
<b>5. Hipótesis o Pregunta.....</b>	<b>14</b>
<b>6. Objetivos.....</b>	<b>15</b>
<b>7. Material y métodos.....</b>	<b>15</b>
<b>8. Resultados.....</b>	<b>19</b>
<b>9. Discusión.....</b>	<b>32</b>
<b>10. Conclusiones.....</b>	<b>34</b>
<b>11. Bibliografía.....</b>	<b>35</b>

## 1. Resumen

Antecedentes: Hasta el 5% de los pacientes con cáncer renal tendrán un síndrome de predisposición hereditaria a cáncer, siendo el más común el Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL). El diagnóstico de este último podría modificar las tomas de decisiones terapéuticas y estudios de tamizaje que se deben realizar en estos pacientes. La identificación de pacientes con cáncer renal que requieren asesoramiento genético podría mejorar el manejo médico, los desenlaces y la calidad de vida de los pacientes.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en un único centro, se analizaron los casos de cáncer renal de células claras diagnosticados entre enero 2014 y diciembre 2023 y se seleccionaron a los pacientes de acuerdo con la presencia de características clínicas de acuerdo con las guías de la NCCN para solicitar asesoramiento genético y la presencia de características clínicas de síndrome de VHL de acuerdo con los criterios daneses y holandeses. Se describieron las características clínicas de esta población, documentando las manifestaciones asociadas al síndrome de VHL, la primera manifestación y edad de presentación. Asimismo, se analizó el porcentaje de pacientes que habían recibido asesoramiento genético y los que ya tenían una variante patogénica (VP) conocida en el gen *VHL*. De igual forma se reportaron las características clínicas del cáncer renal, etapa al diagnóstico, características histológicas, tratamientos. Se realizó una comparación de las características previas de acuerdo con la presencia o no de una VP conocida en *VHL*, esta comparación se realizó con la prueba Chi-cuadrada. Adicionalmente se reportaron los desenlaces del cáncer renal, incluyendo la supervivencia libre de enfermedad (SLE), supervivencia libre de recurrencia sistémica (SLR), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Se compararon estos desenlaces según la etapa clínica (EC) al diagnóstico y la presencia o no de VP conocida en *VHL*.

Resultados: En este tiempo se identificaron 405 pacientes con cáncer renal de células claras, 69 pacientes (17%) tenían algún criterio de inclusión. Las manifestaciones asociadas a VHL más frecuentes, además del cáncer renal, fueron los quistes renales (40%), los quistes pancreáticos (16%) y los hemangioblastomas (HB) de sistema nervioso central (16%). El 29% habían recibido asesoramiento genético al momento del estudio y en 11 pacientes (15.9%) de los pacientes se había identificado alguna VP en el gen *VHL*. La mediana de edad de presentación del cáncer renal fue a los 44 años, el 70% de los

pacientes se diagnosticó en EC localizadas (EC I-III) y el resto con enfermedad avanzada. El tratamiento inicial más frecuente fue la nefrectomía radical, la cual se realizó en 52% de los pacientes, seguida de la nefrectomía parcial en el 18% y de la vigilancia activa en el 13% de los pacientes. El tratamiento cambió de acuerdo con la EC al diagnóstico, siendo más frecuente la vigilancia activa y la nefrectomía parcial en pacientes con EC I. Asimismo, se encontraron diferencias en los tratamientos en pacientes con VP conocida en *VHL* en quienes la vigilancia activa y las nefrectomías parciales fueron más frecuentes. En cuanto a los desenlaces, en la población con enfermedad localizada (EC I-III), la mediana de SLE fue de 88 meses, no se alcanzó la mediana de SLR. En pacientes con enfermedad metastásica recurrente y *de novo* la mediana de SLP fue de 13 meses. No se alcanzó la mediana de SG.

Conclusiones: Se identificaron 69 pacientes que ameritaban asesoramiento genético, de los cuales 20 lo habían recibido al momento del estudio. La identificación y referencia oportuna al servicio de genética podría impactar en la toma de decisiones del cáncer renal y favorecería la vigilancia adecuada de pacientes con síndrome de *VHL*.

## **2. Introducción**

El cáncer renal (CR) representa la onceava neoplasia más frecuente en México, con aproximadamente 6,500 casos diagnosticados cada año (1). Alrededor del 5% de todos los casos de CR son hereditarios, el síndrome de *VHL* siendo el más frecuente, representando el 1% de todos los casos (2).

El síndrome de *VHL* es un padecimiento caracterizado por la formación de quistes y tumores hipervasculares que se desarrollan en múltiples órganos incluyendo sistema nervioso central (SNC), páncreas, riñón y glándula suprarrenal (3). Se hereda de forma autosómica dominante y hasta un 80% de los pacientes tienen algún familiar de primer grado afectado. La incidencia de la enfermedad es de 1/36,000 personas (4). La media de edad al desarrollo de manifestaciones es 26 años, sin embargo, las manifestaciones pueden presentarse desde la infancia hasta los 70 años (4). Las manifestaciones clínicas que caracterizan a este síndrome son los hemangioblastomas (HB) de retina, de SNC, feocromocitomas, tumores neuroendócrinos (TNE) del páncreas y cáncer renal (CR). Este último puede estar

presente en un tercio de los pacientes y, junto con los HBs, condiciona el mayor riesgo de mortalidad en estos pacientes (5).

Es consecuencia de una mutación en el gen *VHL*, ubicado en el brazo corto del cromosoma 3. Este gen desempeña un papel crucial en la regulación de la angiogénesis a través de la regulación de los factores inducibles por hipoxia (HIFs) (6-7). Se han descrito múltiples variantes patogénicas o probablemente patogénicas de este gen (ej. deleciones, mutaciones en sentido erróneo, inserciones), y cada una puede dar lugar a diferentes manifestaciones clínicas. Actualmente el síndrome se clasifica en tipo 1, en el que se observa HB de retina, de SNC, carcinoma renal, quistes pancreáticos, TNEs de páncreas, y se caracteriza por un bajo riesgo de feocromocitomas (5-7); y el tipo 2, que de forma característica presentan riesgo alto de feocromocitomas con o sin otras manifestaciones de *VHL*. El tipo 2 se subdivide a su vez en tipo 2A, 2B y 2C de acuerdo la presencia o no de otras manifestaciones adicionales al feocromocitoma (8).

El diagnóstico de este síndrome es clínico, se han descrito distintos criterios clínicos para hacer el diagnóstico. Los criterios holandeses, descritos por primera vez en 2001 (9), dividen a los pacientes en 2 subgrupos: aquellos que tienen familiares de primer o segundo grado con diagnóstico conocido de *VHL* y aquellos que no cuentan con antecedentes familiares. Los pacientes con antecedentes familiares requieren la presencia de alguna manifestación de *VHL* (HB del SNC, HB de retina, TNE del páncreas, feocromocitoma, CR, múltiples quistes renales o pancreáticos y paraganglioma). Los pacientes sin antecedentes familiares deben presentar al menos dos manifestaciones de *VHL*. Recientemente se publicaron los criterios daneses (4) en donde nuevamente separan a los pacientes de acuerdo con la presencia o no de familiares de primer grado con diagnóstico conocido. Aquellos que cuentan con el antecedente familiar requieren de la presencia de una de las manifestaciones de *VHL* (HB SNC, HB retina, TNE páncreas, feocromocitoma o CR) para integrar el diagnóstico. Aquellos sin antecedentes familiares deben tener historia de dos o más HB o un HB en conjunto con alguna otra manifestación de *VHL*. Las guías de la NCCN también proponen algunos criterios para referir a pacientes a asesoramiento genético, si bien sus criterios no son específicos de síndrome de *VHL*, podrían identificar con mayor sensibilidad a aquellos pacientes que requieren asesoramiento genético. Estos incluyen una edad al diagnóstico de cáncer renal antes de los 46 años, la presencia de cáncer renal bilateral y/o tener al menos un familiar de primer o segundo grado con CR (10). A pesar de que el diagnóstico puede ser clínico y no se requiere confirmación molecular, conocer la

variante patogénica confiere una ventaja importante, ya que permite anticipar las manifestaciones más probables que puede presentar el paciente y, como consecuencia, ayuda a realizar estudios de tamizaje de forma dirigida. Adicionalmente, el diagnóstico molecular permite hacer estudios en cascada, favoreciendo la detección temprana de otros miembros de la familiar que podrían estar afectados (3-4, 11). Además, el síndrome de VHL es uno de los pocos síndromes de predisposición a cáncer cuyas manifestaciones pueden presentarse en la infancia temprana y a lo largo de toda la vida, por lo que estos pacientes requieren de un seguimiento estrecho toda la vida.

El manejo actual de estos pacientes se basa en el control local de las diferentes manifestaciones, siendo la resección quirúrgica el pilar del tratamiento (12). Sin embargo, el desarrollo de terapias dirigidas como el Belzutifan (un inhibidor de HIF 2 alfa), ahora juegan un rol en el manejo y control del crecimiento de algunos tumores de VHL como lo son el CR localizado, el TNE de páncreas y los HBs de SNC (13-14).

La información sobre el síndrome de VHL en México, su incidencia, desenlaces clínicos, las variantes patogénicas más prevalentes en nuestro país, es escasa. Este estudio podría enriquecer el conocimiento sobre estos pacientes en México, sensibilizar a los médicos para realizar diagnósticos oportunos, a partir de la presencia de cáncer renal, y mejorar el seguimiento de los pacientes, lo que podría traducirse en un beneficio en los desenlaces de los pacientes con este síndrome.

### **3. Antecedentes**

El síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) es un síndrome de predisposición genética para el desarrollo de tumores benignos y malignos (4). Es una condición poco frecuente, en diferentes series la incidencia se ha descrito en 1/28,000-1/45,000 recién nacidos (15-17). Se hereda de forma autosómica dominante y el 80% de los pacientes tiene algún familiar de primer grado con diagnóstico de VHL. Sin embargo, en hasta un 20% de los pacientes, el síndrome está dado por una variante patogénica esporádica (18). Las manifestaciones se presentan desde la infancia hasta la adultez, con una manifestación inicial antes de los 30 años en alrededor del 60% de los pacientes (15) y hasta el 90% de los pacientes presentan alguna manifestación a los 65 años (5).

El gen afectado es VHL, ubicado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25.3), un gen supresor tumoral (18). Este gen codifica para la proteína de VHL (pVHL), la cual en situaciones fisiológicas participa en la regulación del factor inducido por hipoxia (HIF) (10). HIF es un factor de transcripción que favorece la expresión de factores de crecimiento, incluyendo al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Estos últimos activan receptores tirosina cinasa en las membranas celulares, al activarse estos receptores se activan diversas vías de señalización que terminan por favorecer la supervivencia y proliferación celular, y de forma importante, la angiogénesis (5). La pVHL es parte del complejo ubiquitina ligasa, en situaciones de normoxia favorece la degradación mediada por proteosomas de HIF (10). La pérdida de función en la pVHL favorece la estabilización del HIF y promueve la tumorigénesis y angiogénesis tumoral (18).

Se han descrito más de 1000 variantes patogénicas en VHL. Según lo reportado en las series, la mayoría de las variantes patogénicas, entre el 44-52%, se asocian a mutaciones con cambio de sentido, seguidas de mutaciones por desplazamiento del marco de lectura (6-15%) y mutaciones sin sentido (12-13%). Con menor frecuencia, se han identificado grandes rearrreglos y deleciones de exones en 3% y 11% respectivamente (15, 18). Alrededor del 85% de las variantes patogénicas se pueden identificar con secuenciación directa, sin embargo, se recomienda que en pacientes con resultado negativo se lleve a cabo la amplificación de sondas tras ligación múltiple (MLPA) para identificar los grandes rearrreglos y las deleciones de los exones (18). En algunos países se han descrito variantes fundadoras, como lo es el caso c.292T>C (anteriormente c.T505) en el sur de Alemania (19). En México no se ha descrito ninguna variante fundadora de VHL. Algunas variantes recurrentes presentes en 2 o más familias que se han descrito en series retrospectivas son c.481C>T y c.482G>A (20).

La presentación clínica es variable y los pacientes pueden presentar una o varias manifestaciones asociadas a VHL a lo largo de su vida. Las manifestaciones características de este síndrome son los hemangioblastomas (HB) de sistema nervioso central (SNC) y de retina, feocromocitomas, tumores neuroendócrinos (TNE) de páncreas, tumores del saco endolinfático y cáncer renal (3-5). A continuación, se mencionarán algunas características clínicas y las opciones de tratamiento de estas manifestaciones.

- Hemangioblastomas de sistema nervioso central:

Es un tumor benigno y el más frecuente en pacientes con VHL, se presenta en el 60-80% de los pacientes. La media de edad de presentación es a los 30 años (20). Suele aparecer en encéfalo en el 80% de los casos y/o en médula espinal en el 20% de los casos (5). En el encéfalo, la localización más frecuente es infratentorial, en cerebelo y en tallo cerebral (3). Las manifestaciones clínicas están asociadas al efecto de masa y varían según el sitio de presentación (22). En el caso de HB en cerebelo, las manifestaciones clínicas más frecuentes son ataxia de la marcha, disimetría, cefalea y diplopía. En el caso del tallo cerebral, los pacientes se presentan con disestesias, ataxia de la marcha, disfagia e hiperreflexia. A nivel medular, las manifestaciones suelen ser motoras y sensitivas, y también se pueden presentar con hiperreflexia y dolor (22). El tratamiento de elección para estos tumores es la resección quirúrgica. En algunos pacientes con lesiones pequeñas y que se encuentran asintomáticos se les puede ofrecer vigilancia. Recientemente se ha descrito la utilidad de terapias blanco, como el beclometasona en este tipo de tumores (13), con tasas de respuesta objetivas (TRO) de 44% y control de la enfermedad en hasta 90%. A pesar de ser un tumor benigno, por la ubicación en la que se presentan, continúan siendo la causa más importante de morbimortalidad en esta población (3, 5).

- Hemangioblastomas de retina:

Los HB de retina, al igual que los de SNC, son tumores benignos. Estos se presentan en el 25-60% de los pacientes con VHL y suelen ser la manifestación clínica inicial en estos pacientes (21). La media de edad de presentación es a los 25 años; sin embargo, se han reportado casos en niños menores de 7 años (4, 22). Se pueden originar en la periferia o cerca del disco óptico (24). En la mayoría de los casos suelen ser multifocales y/o bilaterales (5, 24). Las manifestaciones clínicas pueden ser alteraciones en los campos visuales o amaurosis secundaria a hemorragia o desprendimiento de retina (3). El tratamiento temprano es esencial para prevenir la ceguera; de acuerdo a la localización y al tamaño, se les puede ofrecer fotocoagulación con láser, crioterapia, y en casos de desprendimiento de retina, se pueden someter a vitrectomías (5, 22).

- Feocromocitomas:

Son tumores que se desarrollan en la médula de la glándula suprarrenal y suelen ser benignos en alrededor del 95% de los casos (22). Se presentan en el 10-25% de los pacientes con VHL y la edad media de presentación es a los 27 años (21). Los pacientes

pueden presentar crisis hipertensivas, acompañadas o no de otras manifestaciones como taquicardia, palpitaciones, sudoración y cefalea. La resonancia magnética (RM) de abdomen en conjunto con las metanefrinas en plasma son los estudios más sensibles para la detección (5, 22). Como parte del tratamiento inicial y con la finalidad de controlar la crisis hipertensiva, estos pacientes deben recibir alfa y beta bloqueo. El tratamiento definitivo consiste en la resección, preferentemente laparoscópica, de las lesiones (5, 22, 24).

- Tumores neuroendócrinos de páncreas:

Se pueden encontrar lesiones en el páncreas en alrededor del 35-70% de los pacientes con VHL; estas lesiones incluyen quistes, cistadenomas y TNE de páncreas (3). Estos últimos se presentan en 8-17% de los pacientes (22). Suelen ser no funcionales y con bajo potencial metastásico; hasta el 8% pueden volverse agresivos y metastatizar. Estos tumores suelen ser asintomáticos y contribuyen poco a la morbimortalidad de estos pacientes (5). El tratamiento va desde vigilancia hasta resección quirúrgica (incluyendo enucleación, pancreatectomía distal, pancreatoduodenectomía y en muy raras ocasiones pancreatectomía total). Algunos factores descritos para llevar a cabo una cirugía incluyen: tumores de >3 cm (>2 cm cuando están ubicados en la cabeza del páncreas), duplicación del tamaño tumoral en menos de 500 días y que la variante patogénica sea en el exón 3 de VHL (5, 22, 25).

- Tumores del saco endolinfático:

Son tumores benignos que se desarrollan a partir del epitelio endolinfático en el acueducto vestibular (5). Están presentes en el 10-15% de los pacientes con VHL y la edad media de presentación es a los 22 años (21). Los pacientes con estos tumores pueden presentarse con vértigo, plenitud ótica y alteraciones auditivas (tinnitus, hipoacusia o anacusia) que se pueden presentar de forma súbita. Adicionalmente, estas lesiones pueden invadir estructuras adyacentes y producir síntomas como parálisis facial (3, 26). El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, que se debe realizar de forma oportuna, sin importar el tamaño de la lesión, debido a que las alteraciones auditivas suelen ser irreversibles y no dependen del tamaño de la lesión (4, 22).

- Cáncer renal y quistes renales:

A nivel renal, los pacientes con VHL pueden presentar quistes renales y cáncer renal. Los quistes renales pueden estar presentes en el 50-70% de los pacientes con VHL y suelen

ser simples y bilaterales. Estos suelen ser asintomáticos (26). Se pensaba que los quistes eran una lesión precursora de cáncer renal; sin embargo, la transformación maligna de los quistes simples se ha reportado en el 7% de los pacientes (27). El cáncer renal se presenta en el 25-70% de los pacientes con VHL; la edad media de presentación es a los 39 años, con un rango de edad entre 13 y 70 años (21). Rara vez se presenta antes de los 20 años (26). Algunas características clínicas del cáncer renal en estos pacientes son: suelen ser bilaterales, la mediana de tumores por persona es de 2-3, su crecimiento suele ser lento y el grado histológico suele ser bajo (28-29). Al compararse con pacientes con cáncer renal esporádico, en pacientes con VHL el diagnóstico se suele hacer 25 años antes, se asocian con una menor tasa de recurrencias sistémicas, reportadas en el 11% de los pacientes, en comparación con el 22% reportado en pacientes con cáncer renal esporádico; y la supervivencia cáncer específica a 10 años es del 95%, mientras que en pacientes con cáncer renal esporádico es de alrededor del 70% a 10 años (28, 30, 31). El tratamiento de estos pacientes va a depender del tamaño de las lesiones y su patrón de crecimiento. En pacientes con tumores menores a 3 cm, la vigilancia es el tratamiento de elección (4). Esta recomendación se hace a partir de la observación de que lesiones menores a 3 cm tiene bajo riesgo de metastatizar, y las metastasis en esta población se observan en lesiones mayores a 7 cm (29, 32). Adicionalmente, el Belzutifan, un inhibidor de HIF-2 alfa, está autorizado para pacientes con carcinoma renal >1 cm, esto con base a los resultados del estudio LITESPARK-004 (14), en el cual se documentó una TRO de 64% y un control de la enfermedad en 98% de los pacientes (32), en pacientes con tumores mayores a 3 cm, el tratamiento de preferencia es la nefrectomía preservadora de nefronas (4). Se ha identificado que este procedimiento reduce el riesgo de enfermedad metastásica sin afectar la función renal (33).

De acuerdo a las características moleculares y clínicas, el síndrome de VHL se clasifica de la siguiente manera (3, 5):

- Tipo 1: se caracteriza por el bajo riesgo de presentar feocromocitomas
- Tipo 2: se caracteriza por la presencia de feocromocitomas. Y a su vez se subdivide en (8):
  - o Tipo 2A: caracterizada por un bajo riesgo de presentar cáncer renal.
  - o Tipo 2B: caracterizada por un alto riesgo de presentar cáncer renal.
  - o Tipo 2C: caracterizada por la presencia exclusiva de feocromocitomas.

El diagnóstico es clínico, se han descrito varios criterios clínicos para el síndrome de VHL. En 2001 se publicaron los criterios holandeses (9) los cuales dividen a los pacientes de acuerdo con la presencia o no de antecedentes familiares con síndrome de VHL:

- Se cumplen criterios cuando el paciente tiene antecedentes familiares y la presencia de 1 o más manifestaciones asociadas a VHL
- En pacientes sin antecedentes familiares, se requiere de la presencia de 2 o más manifestaciones asociadas a VHL, incluyendo HBs de SNC y retina, feocromocitoma/paraganglioma, TNE de páncreas, tumor de saco endolinfático, cáncer renal y quistes renales y/o pancreáticos, para cumplir criterios de VHL.

En la Guías Europeas publicadas en 2022 se propusieron los criterios daneses (2), que al igual que en los holandeses, dividen a los pacientes de acuerdo con la presencia o no de familiares con síndrome de VHL:

- Se cumplen criterios cuando el paciente tiene antecedentes familiares y la presencia de 1 o más manifestaciones asociadas a VHL
- En pacientes sin antecedentes familiares se requiere de la presencia de al menos 2 manifestaciones asociadas a VHL, incluyendo HBs de SNC y retina, feocromocitoma, TNE de páncreas, tumor de saco endolinfático y cáncer renal, y al menos una de estas debe ser un HB.

En los casos en los que no se cumplen con estos criterios, igual está recomendado que pacientes con sospecha de probable síndrome de VHL sean referidos para asesoramiento genético. Algunas situaciones que ameritan referencia a genética son:

- La presencia de un HB de SNC esporádico ya que se ha descrito que entre 4-25% de estos se asocia a VHL (18).
- La presencia de un HB de retina aislado, ya que en hasta el 30% de los caso se asociará a síndrome de VHL (18).

Asimismo, las guías de la NCCN recomiendan asesoramiento genético en pacientes con cáncer renal de células claras que cumplen con alguno de los siguientes criterios:

- Cáncer renal bilateral o multifocal
- Cáncer renal diagnosticado antes de los 47 años
- Al menos 1 familiar de primer o segundo grado con antecedente de cáncer renal.

Estos criterios se basan en la correlación que se ha identificado entre estas características clínicas y el diagnóstico de VHL (34). En un estudio retrospectivo en el que se evaluaron 189 pacientes con cáncer renal esporádico, se identificó que 1.6% se asociaron a síndrome de VHL. Las características clínicas que se asociaron al diagnóstico de VHL fue el antecedente de algún familiar con cáncer renal, en donde a 3 de los 3 pacientes con este antecedente familiar se les confirmó el diagnóstico de síndrome de VHL; la presencia de cáncer renal bilateral o multifocal y edad al diagnóstico menor a 50 años confirmando síndrome de VHL en el 10% y 3% de los paciente, respectivamente (29).

La vigilancia en pacientes portadores de variantes patogénicas para VHL se recomienda en aquellos que presenten al menos una de las siguientes características (2):

- En pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos
- En pacientes con al menos un familiar diagnosticado con VHL, siendo el paciente portador de una variante patogénica aunque no presente manifestaciones clínicas reconocidas.
- En pacientes con algún familiar de primer grado que cumple criterios clínicos a pesar de una prueba genética negativa.
- En pacientes con o sin estudio genético que tienen algún familiar de primer grado con un variante patogénica conocida, independientemente de si presenta manifestaciones clínicas.

Las recomendaciones de los estudios de tamizaje se hacen de acuerdo a la propabilidad de que se presenten las distintas manifestaciones clínicas a lo largo de la vida. Estas recomendaciones son válidas y aplican para pacientes que no presenten ninguna manifestación específica de órgano. Ya que, en caso de que se llegara a presentar alguna sintomatología específica, se debe hacer el abordaje diagnóstico y la conducta de seguimiento debe adecuarse a los hallazgos y evolución del paciente.

Las recomendaciones de acuerdo a cada manifestación clínica son las siguientes (2, 35)

#### Vigilancia Oftalmológica

- Modalidad: Clínica por fundoscopia.

- Inicio: Desde el nacimiento. No hay recomendaciones sobre cuando suspender el tamizaje.
- Periodicidad: Cada 6 meses hasta los 30 años, posteriormente se realizara de manera anual.

#### Vigilancia de SNC

- Modalidad: Clínica y por imagen con resonancia magnética de cráneo y columna.
- Inicio: Vigilancia clínica desde el nacimiento. Vigilancia con estudios de imagen a partir de los 10 años.
- Periodicidad: Vigilancia clínica anual. Estudios de imagen cada dos años.

#### Vigilancia Renal

- Modalidad: Resonancia magnética. Como alternativa tomografía de abdomen o ultrasonido renal.
- Inicio: A los 15 años. Se recomienda detener el seguimiento con imágenes al cumplir 65 años si no hay lesiones renales.
- Periodicidad: Cada 2 años. En caso de lesiones menores de 3 cm, seguimiento cada 3-6 meses; si se observan 3 imágenes consecutivas con lesiones estables, espaciar a cada 2 años. Las lesiones mayores a 3 cm tendrán que ser valoradas para control local.

#### Vigilancia Pancreática

- Modalidad: Resonancia magnética. Como alternativa tomografía de abdomen o PET DOTANOC.
- Inicio: A los 15 años. Se recomienda detener el seguimiento con imágenes al cumplir 65 años si no hay lesiones pancreáticas con características de TNE.
- Periodicidad: Si se encuentran lesiones menores a 15 mm se recomienda continuar con un seguimiento cada 2 años. Con lesiones de 15 mm o mas se recomienda llevar acabo un abordaje por un equipo multidisciplinario de expertos.

#### Vigilancia Ótica

- Modalidad: Audiograma.
- Inicio: A los 11 años. En pacientes asintomáticos, se recomienda detener el seguimiento a los 65 años.

- Periodicidad: Cada 2 años.

#### Vigilancia suprarrenal

- Modalidad: Metanefrinas en plasma y resonancia magnética de abdomen, como alternativa tomografía de abdomen
- Inicio: A los 10 años las metanefrinas en plasma y a los 15 años los estudios de imagen.
- Periodicidad: Las metanefrinas en plasma cada año y los estudios de imagen cada 2 años.

#### **4. Planteamiento del problema y justificación**

El síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) es una enfermedad genética infrecuente que puede ocasionar un deterioro significativo en la calidad de vida y aumentar el riesgo de mortalidad en los pacientes diagnosticados con esta condición. Debido a su baja prevalencia, es común que el VHL pase desapercibido por los médicos, lo que conduce a retrasos en el tamizaje, diagnóstico y manejo adecuado de estos pacientes. Este retraso puede resultar en progresión de la enfermedad, deterioro de la calidad de vida y muerte,

El propósito de este proyecto es describir la prevalencia del síndrome de VHL en una población específica y analizar las principales características clínicas de los pacientes afectados, con un enfoque particular en la presentación del cáncer renal, una de las manifestaciones frecuentes de esta enfermedad. Al identificar y caracterizar adecuadamente a estos pacientes, se busca mejorar la detección temprana y el manejo clínico, con el fin de optimizar los resultados de salud y la calidad de vida de los individuos afectados por el síndrome de VHL.

#### **5. Hipótesis o Pregunta**

En pacientes con cáncer renal de células claras atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, existe una prevalencia significativa del síndrome VHL, y estos pacientes presentan características clínicas específicas que pueden

mejorar su detección temprana y manejo adecuado mediante la identificación de los criterios propuestos por las guías de la NCCN y los criterios clínicos daneses y holandeses

## **6. Objetivos**

**6.1 Objetivo general:** Describir la prevalencia y características clínicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras que cumplen criterios para recibir asesoramiento genético de acuerdo con las guías de la NCCN en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

### **6.2 Objetivos específicos:**

- Describir las características demográficas de pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras que cumplen criterios para recibir asesoramiento genético de acuerdo con las guías de la NCCN.
- Identificar en esta población, que paciente cumplen con criterios clínicos para síndrome de VHL de acuerdo a los criterios daneses y holandeses
- Reportar la prevalencia del síndrome de VHL en la población de pacientes con cáncer renal de células claras
- Describir las variantes patogénicas detectadas en pacientes que ya cuenten con diagnóstico molecular de síndrome de VHL
- Exponer las características clínicas del cáncer renal (etapa clínica, manejo inicial, recurrencia, segundos primarios renales) en pacientes con cáncer renal que cumplen criterios para recibir asesoramiento genético de acuerdo con las guías de la NCCN.
- Analizar los desenlaces de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recurrencia sistémica, supervivencia libre de progresión y supervivencia global en pacientes que cumplen con criterios para recibir asesoramiento genético de acuerdo con las guías de la NCCN.

## **7. Material y métodos**

### **7.1 Diseño general**

#### 7.1.1 Estudio:

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico

#### 7.1.2 Población del estudio:

Se incluirán pacientes con cáncer renal de células claras que cumplan con criterios clínicos para recibir asesoramiento genético de acuerdo a las guías de la NCCN o a la presencia de criterios clínicos para síndrome de VHL, que fueron diagnosticados entre enero de 2014 y diciembre 2023 en el INCMNSZ.

#### 7.1.3 Tamaño de muestra:

Se calculó un tamaño muestra de 95 pacientes con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 10%. Para este cálculo, se utilizó la fórmula para el tamaño de muestra en estudios de prevalencia:

$$n = [Z^2 \times p \times (1 - p)] / E^2$$

Donde: n es el tamaño de muestra necesario, Z es el valor z correspondiente al nivel de confianza deseado (1.96 para un 95% de confianza), p es la prevalencia esperada del evento (en este caso, la prevalencia del cáncer renal de células claras) y E es el margen de error tolerable (0.10 para un 10%).

Considerando que, en México, la incidencia anual de cáncer renal en 2022 fue de 6,427 casos, de los cuales aproximadamente el 75% son de histología de células claras (aproximadamente 4,820 casos), se estimó una prevalencia de aproximadamente 0.075 (7.5%) en la población general. Este valor se utilizó para calcular el tamaño de muestra. Además, se tuvo en cuenta una tasa de pérdida de seguimiento del 10%, incrementando así el tamaño de muestra calculado inicialmente para compensar posibles pérdidas.

En la revisión del archivo clínico, entre los años 2014 y 2023, se identificaron 405 pacientes con diagnóstico de cáncer renal de células claras. Esta será la población que incluiremos en el estudio retrospectivo. Dado que el tamaño de muestra calculado es menor que la población disponible, se incluirá a todos los pacientes identificados que cumplan los criterios de inclusión, aumentando la potencia estadística del estudio.

## **7.2 Criterios de selección**

### 7.2.1 Criterios de inclusión

Pacientes  $\geq 18$  años con diagnóstico de carcinoma renal de células claras EC I a IV, diagnosticados entre enero 2014 y diciembre 2023, que cumplan con criterios clínicos para recibir asesoramiento genético de acuerdo a las guías de la NCCN o a la presencia de criterios clínicos para síndrome de VHL y que tengan seguimiento por los servicios de oncología y/o urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

### 7.2.2 Criterios de exclusión

Excluiremos a los pacientes que no tengan histología de células claras, incluyendo papilar, cromofobo, medular y de ductos colectores. Adicionalmente, se excluirán pacientes que no hayan tenido seguimiento en el INCMNSZ y que no contemos con información en el expediente clínico.

## **7.3 Definición de variables y análisis estadístico**

Variablas y desenlaces que se evaluaron en este estudio:

- Presencia de otros tumores asociados a VHL: HB de retina, HB de SNC, feocromocitoma, paraganglioma, TNE de páncreas, quistes renales y/o quistes pancreáticos. Variable nominal.
- Edad al diagnóstico de los tumores asociados a VHL. Variable discreta.
- Antecedentes heredofamiliares de cáncer renal, cáncer renal bilateral o multifocal. Variable nominal.
- Asesoramiento genético y prueba genética. Variable nominal.
- Variantes patogénicas detectadas en estudio genético. Variable nominal.
- Fecha de prueba genética. Variable de intervalo.
- Edad al diagnóstico de cáncer renal. Variable discreta.
- Grado de diferenciación de cáncer renal. Variable ordinal.
- Presencia de componente sarcomatoide o rabdoide. Variable nominal.
- Etapa clínica al diagnóstico. Variable ordinal.
- Tratamiento inicial. Variable nominal.
- Presencia de segundo primario. Variable nominal.

- Fecha del diagnóstico de cáncer renal, fecha del tratamiento inicial, fecha del segundo primario, fecha de progresión sistémica, fecha de última consulta, fecha de defunción. Variable de intervalo.
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE): se evaluó en pacientes con enfermedad localizada (EC I-III). Definiéndola como el tiempo en meses que transcurrió del diagnóstico inicial a la detección de segundos primarios renales metacrónicos, recurrencia sistémica y/o muerte.
- Supervivencia libre de recurrencia sistémica (SLR): se evaluó en pacientes con enfermedad localizada (EC I-III). Definiéndola como el tiempo en meses que transcurrió del diagnóstico inicial a la detección de la recurrencia sistémica y/o muerte.
- Tiempo al tratamiento definitivo: tiempo que transcurrió desde el inicio de la vigilancia hasta el tratamiento definitivo (nefrectomía preservadora de nefronas, nefrectomía radical, terapia local o sistémica).
- Supervivencia libre de progresión (SLP): se evaluó en pacientes con enfermedad metastásica (recurrente o *de novo*). Definiéndola como el tiempo en meses que transcurrió del inicio de tratamiento a la progresión o muerte.
- Supervivencia global (SG): se evaluó en toda la población. Definiéndola como el tiempo en meses que transcurrió desde el diagnóstico de cáncer renal hasta la muerte.

Se utilizó estadística descriptiva. Las variables dicotómicas se expresaron como frecuencias absolutas y las variables continuas como medias con desviación estándar o medianas con rangos intercuartiles. Se compararon las población de pacientes con variante patogénica conocida en el gen *VHL* y la población de pacientes sin VP conocida en *VHL*. las variables cualitativas se compararon con la prueba de Chi cuadrada. Las variables cuantitativas se compararon con la prueba T-student.

La supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de recurrencia sistémica, supervivencia libre de progresión y supervivencia global se analizaron con el método de Kaplan-Meier. Se analizaron los desenlaces de acuerdo con la etapa clínica al diagnóstico y la presencia o no de VP conocida en *VHL*.

#### **7.4 Ética**

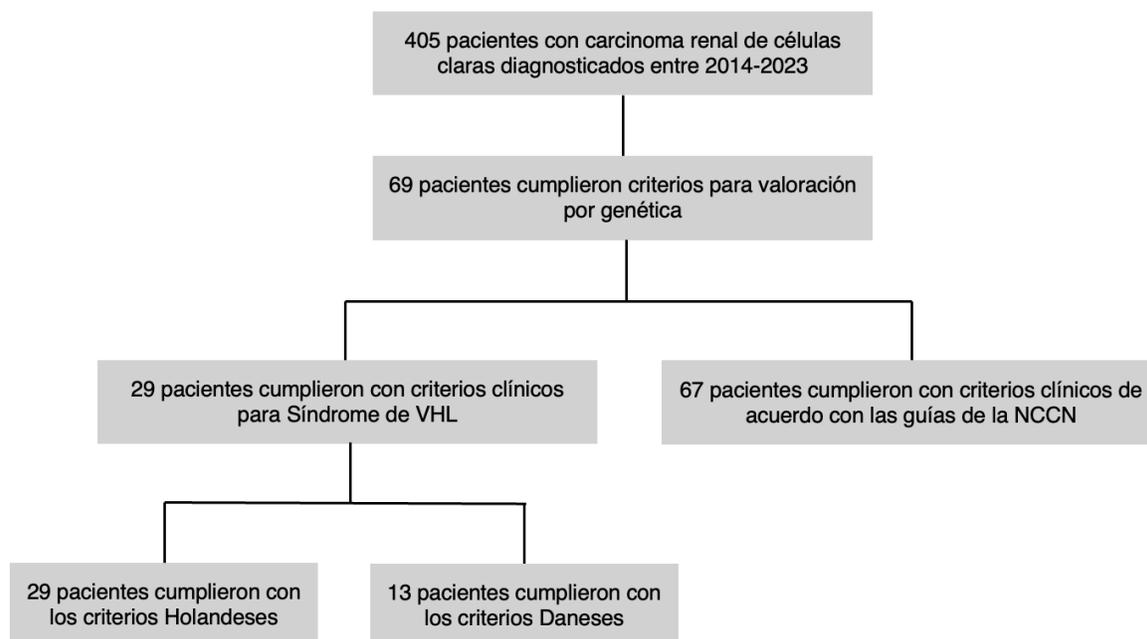
Este estudio fue realizado de acuerdo con las normas y directrices establecidas por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (HEM-5135-24-26-1), cumpliendo con las disposiciones del Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

## 8. Resultados

### 8.1 Características de la población

Se identificaron 405 pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras entre enero de 2014 y diciembre de 2023. De estos, 69 pacientes (17%) cumplieron con alguno de los tres criterios clínicos especificados: holandeses, daneses y/o los de las guías de la NCCN (figura 1), los cuales fueron incluidos para el análisis. La mediana de seguimiento desde el diagnóstico de cáncer renal hasta la última consulta fue de 46 meses.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de selección de pacientes.



\* 27 pacientes cumplieron más de un criterio clínico.

En cuanto a las características de la población (tabla 1), 28 pacientes (40.5%) eran mujeres y 41 (59.5%) hombres. Once pacientes (15.9%) tenían antecedentes hereditarios de

síndrome de VHL, mientras que 20 pacientes (28.9%) tenían algún familiar de primer o segundo grado con cáncer renal. Todos los pacientes presentaron cáncer renal, con una mediana de edad al momento de presentación de 44 años. En el 73.9% de los pacientes, el diagnóstico de cáncer renal se hizo antes de los 47 años, y en el 28.9%, antes de los 40 años. Otras manifestaciones asociadas al síndrome de VHL se presentaron en menor proporción. Ocho pacientes (11.5%) presentaron al menos un HB de retina, con una mediana de edad de presentación de 20.5 años. Once pacientes (15.9%) presentaron uno o más HB de SNC, con una mediana de edad al diagnóstico de 27 años. Solo un paciente (1.4%) presentó un TNE de páncreas. Los quistes renales y pancreáticos fueron la segunda y tercera manifestación más frecuente, identificándose en 27 (39.1%) y 13 (18.8%) pacientes, respectivamente. En esta cohorte, ningún paciente presentó feocromocitomas, paragangliomas o tumores del saco endolinfático. La mediana de edad de la primera manifestación fue de 43 años, siendo el cáncer renal la manifestación inicial más frecuente en 57 pacientes (82.6%), seguido de HB de retina (10.1%), HB del SNC (5.7%) y TNE de páncreas (1.4%). Por último se identificó que 40 pacientes únicamente cumplieron con criterios de la NCCN para asesoramiento genético, 2 pacientes con criterios holandeses, 14 pacientes con criterios de la NCCN y criterios holandeses y 13 pacientes cumplieron con criterios holandeses, daneses y de la NCCN (figura 2).

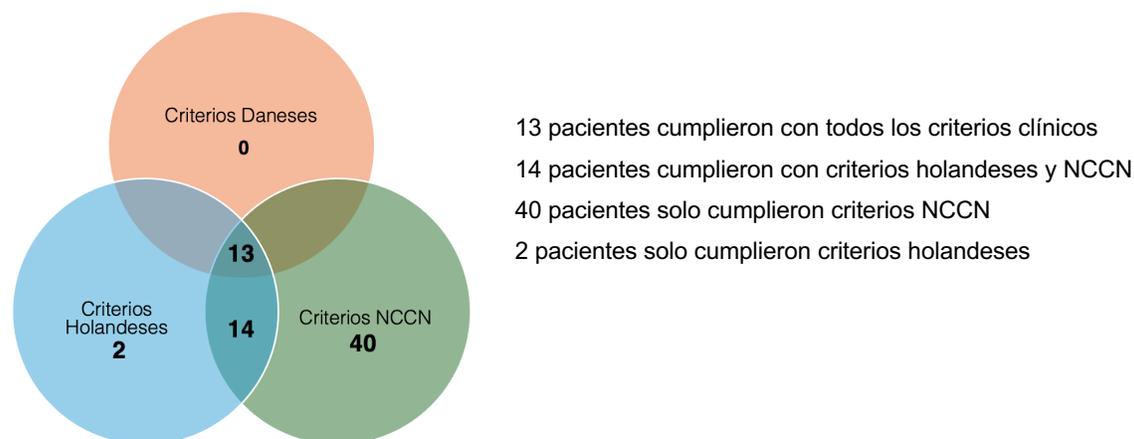
**Tabla 1.** Características de la población

		Toda la población N = 69
Hombre n (%)		41 (59.4)
Mujer n (%)		28 (40.6)
<b>Manifestaciones asociadas a VHL</b>	AHF sx VHL n (%)	11 (15.9)
	HB retina n (%)	8 (11.6)
	mEdad (min-max)	20.5 (6-28)
	HB de SNC n (%)	11 (15.9)
	mEdad (min-max)	27 (20-40)
	Feocromocitoma n (%)	0
	TNE páncreas n (%)	1 (1.4)
	mEdad (min-max)	22
	Tumor saco endolinfático n (%)	0
	Cáncer renal n (%)	69 (100)
	mEdad (min-max)	44 (20-79)
	Paraganglioma n (%)	0
Quistes renales n (%)	28 (40.5)	
mEdad (min-max)	43.5 (20-69)	
Quistes pancreáticos n (%)	11 (15.9)	
mEdad (min-max)	32 (13-51)	

<b>Criterios NCCN</b>	Cáncer renal <40 años n (%)	20 (28.9)
	Cáncer renal <47 años n (%)	51 (73.9)
	Cáncer renal bilateral n (%)	17 (24.6)
	AHF de cáncer renal n (%)	21 (30.4)
<b>Criterios holandeses n (%)</b>		29 (42)
<b>Criterios daneses n (%)</b>		13 (18.8)
<b>Criterios de la NCCN n (%)</b>		67 (97)
<b>Presentación</b>	mEdad de la manifestación inicial (min-max)	43 (6-78)
	Manifestación inicial	
	- HB retina n (%)	7 (10.1)
	- HB SNC n (%)	4 (5.7)
	- Cáncer renal n (%)	57 (82.6)
- TNE páncreas n (%)	1 (1.4)	

AHF: antecedentes heredofamiliare; HB: hemangioblastomas; mEdad: mediana de edad en años; min: edad mínima en años; max: edad máxima en años; TNE: tumor neuroendócrino; Sx: síndrome; SNC: sistema nervioso central; VHL: Von Hippel-Lindau

**Figura 2.** Distribución de criterios clínicos cumplidos



Adicionalmente, se comparó a la población de acuerdo a la presencia o no de variantes patogénicas (VP) conocidas en el gen VHL (tabla 2). En la población con VP conocida la población de pacientes con AHF de VHL fue mayor (90.9%) que en la población que sin VP conocida (1.7%). Adicionalmente una mayor proporción de pacientes en el grupo de VP conocida presentaron HB de retina (63.6% vs 1.7%), HB de SNC (81.8% vs 3.4%), TNE de páncreas (9.1% vs 0), quistes renales (90.9% vs 31%) y quistes pancreáticos (81.8% vs 3.4%). Adicionalmente a 72.7% de los pacientes con VP conocida presentó cáncer renal antes de los 40 años y hasta un 90.9% tenía un antecedente familiar de cáncer renal. También hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana de edad de la

primera manifestación, 22 años vs 44 años. La manifestación inicial más frecuente en aquellos con VP conocida fue HB de retina (54%), seguido de HB de SNC (27.3%). Mientras que en aquellos sin VP conocida la manifestación inicial fue cáncer renal en hasta el 96% de los pacientes.

**Tabla 2.** Características de la población de acuerdo a la presencia de VP conocida en VHL

		<b>Población sin VP conocida en VHL</b> N = 58	<b>Población con VP conocida en VHL</b> N = 11	
Hombre n (%)		37 (63.8)	4 (36.3)	p = 0.083
Mujer n (%)		21 (36.2)	7 (63.6)	
<b>Manifestaciones asociadas a VHL</b>	AHF sx VHL n (%)	1 (1.7)	10 (90.9)	p < 0.001
	HB retina n (%)	1 (1.7)	7 (63.6)	p < 0.001
	mEdad (min - max)	38	18 (6 - 28)	
	HB de SNC n (%)	2 (3.4)	9 (81.8)	p < 0.001
	mEdad (min - max)	37.5 (35 - 40)	25 (20 - 33)	
	TNE páncreas n (%)	0	1 (9.1)	p = 0.056
	mEdad (min - max)		22	
	Cáncer renal n (%)	58 (100)	11 (100)	
mEdad (min - max)	44 (27 - 79)	30 (20 - 55)		
Quistes renales n (%)	18 (31)	10 (90.9)	p = 0.003	
mEdad (min - max)	48 (36 - 69)	30 (20 - 50)		
Quistes pancreáticos n (%)	2 (3.4)	9 (81.8)	p < 0.001	
mEdad (min - max)	40 (37 - 43)	29.5 (132 - 51)		
<b>Criterios NCCN</b>	Cáncer renal <40 años n (%)	12 (20.6)	8 (72.7)	p = 0.003
	Cáncer renal <47 años n (%)	42 (72.4)	9 (81.8)	p = 0.54
	Cáncer renal bilateral n (%)	11 (18.9)	6 (54.5)	p = 0.11
	AHF de cáncer renal n (%)	11 (18.9)	10 (90.9)	p < 0.001
<b>Criterios holandeses n (%)</b>		18 (31)	11 (100)	p < 0.001
<b>Criterios daneses n (%)</b>		2 (3.4)	11 (100)	p < 0.001
<b>Criterios de la NCCN n (%)</b>		56 (96.5)	11 (100)	p = 0.44
<b>Presentación</b>	mEdad de la manifestación inicial (min - max)	44 (20 - 78)	21 (6 - 50)	p < 0.001
	Manifestación inicial			p < 0.001
	- HB retina n (%)	1 (1.7)	6 (54.5)	
	- HB SNC n (%)	1 (1.7)	3 (27.3)	
	- Cáncer renal n (%)	56 (96.5)	1 (9.1)	
- TNE páncreas n (%)	0	1 (9.1)		

AHF: antecedentes heredofamiliare; HB: hemangioblastomas; mEdad: mediana de edad en años; min: edad mínima en años; max: edad máxima en años; TNE: tumor neuroendócrino; Sx: síndrome; SNC: sistema nervioso central; VHL: Von Hippel-Lindau

## 8.2 Asesoramiento genético y pruebas moleculares

Durante el seguimiento, 20 de 69 pacientes (28.9%) recibieron asesoramiento genético, a 16 (80%) de los cuales se les realizó alguna prueba molecular. Se identificaron variantes patogénicas (VP) en *VHL* en 11 pacientes (68.75%) (tabla 3), ninguno de ellos pertenecía a la misma familia. Al momento del asesoramiento genético, 5 pacientes fueron casos índice, mientras que 6 pacientes ya contaban con familiares con diagnóstico de síndrome de VHL. Se identificaron dos VP recurrente que estaban presentes en 2 o más familias: c.266T>C y delección del exón 3. En dos pacientes no se identificaron VP en la secuenciación del gen *VHL* y aún esta pendiente realizar MLPA. A tres pacientes se les realizó un panel multigenes, en una paciente se identificó una VP en *BRCA2*, en uno una variante de significado incierto (VUS) en *ALK* y en el otro no se identificaron variantes patogénicas. A 4 pacientes no se le realizó prueba genética. En dos de los casos esto se debió a que los pacientes no fueron considerados candidatos a prueba genética, ambos cumplían únicamente con criterios para valoración genética por edad al diagnóstico de cáncer renal menor a 47 años. En el caso de los otros dos pacientes, no aceptaron que se llevara a cabo el estudio genético. La mediana de tiempo que transcurrió desde la manifestación inicial hasta que se realizó la prueba molecular fue de 28 meses (IC 16.2-39.7).

**Tabla 3.** Variantes patogénicas en *VHL*

Tipo de VHL	Variante patogénica	Familias N = 8	Pacientes N = 8	Exón afectado	Prueba realizada
Tipo 1	c.266T>C	3	3	1	Secuenciación
	Delección del exón 3	2	2	3	MLPA
	c.238A>C	1	1	1	Secuenciación
	c.257C>T	1	1	1	Secuenciación
	c.458T>C	1	1	2	Secuenciación

\*No contamos con el resultado de 3 pacientes debido a que se realizaron le otra institución

En cuanto al seguimiento de los pacientes con diagnóstico de síndrome de VHL, aquellos que cumplieron criterios holandeses y/o daneses (n=29), la tomografía y/o resonancia magnética (RM) de abdomen se solicitó en los 29 pacientes (100%), mientras que el resto de los estudios se solicitaron con menor frecuencia. La RM de cráneo y columna se realizó en 18 pacientes (62%), las metanefrinas en plasma en 10 pacientes (34.5%), la valoración por oftalmología en 6 pacientes (20.7%) y audiometrías en 2 pacientes (6.9%).

Al comparar la población de pacientes con VP conocida en *VHL* con la población sin VP conocida, la RM de cráneo, la valoración por oftalmología y las metanefrinas en plasma se solicitaron con mayor frecuencia en aquellos con VP conocida (tabla 4). Adicionalmente se evaluó la periodicidad con la que se solicitaron los estudios de vigilancia, identificando que en la población con VP conocida que se solicitaron tomografías o RM de abdomen cada 2 años en los 11 pacientes (100%), la RM de cráneo y columna se solicitó cada 2 años en 9 pacientes (81.8%), las valoraciones por oftalmología se hicieron de forma anual en 2 pacientes (18.2%), la audiometría se hizo de forma anual en el 9.1% y las metanefrinas en plasma de forma anual en 4 pacientes (36.4%).

**Tabla 4.** Asesoramiento genético y tamizajes de las manifestaciones asociadas a *VHL*

		<b>Población con criterios clínicos para Síndrome de <i>VHL</i> sin VP conocida</b> N = 18	<b>Población con VP conocida en <i>VHL</i></b> N = 11	
<b>Genética</b>	Asesoramiento genético n (%)	2 (11)	11 (100)	p < 0.001
	Prueba genética n (%)	1 (5.5)	11 (100)	p < 0.001
	mTiempo a la prueba molecular m (IC 95%)	20 (IC 2.8-37.1)	34 (IC 8.1-59.8)	p = 0.05
<b>Estudios de vigilancia</b>	TC/RM abdomen			
	- Sí n (%)	18 (100)	11 (100)	-
	- No n (%)	0	0	
	RM cráneo y columna			
	- Sí n (%)	8 (44.4)	10 (90.9)	p = 0.012
	- No n (%)	10 (55.6)	1 (9.1)	
	Valoración oftalmológica			
	- Sí n (%)	1 (5.5)	5 (45.4)	p = 0.010
	- No n (%)	17 (94.5)	6 (54.5)	
	Audiometría			
- Sí n (%)	1 (5.5)	1 (9.1)	p = 0.715	
- No n (%)	17 (94.5)	10 (90.9)		
Metanefrinas en plasma				
- Sí n (%)	2 (11)	8 (72.7)	p < 0.001	
- No n (%)	16 (89)	3 (27.3)		

mTiempo a la prueba molecular: mediana de tiempo que transcurrió de la primera manifestación al diagnóstico molecular

### 8.3 Características del cáncer renal

Todos los pacientes fueron diagnosticados con al menos un carcinoma renal, el subtipo histológico en los 67 pacientes fue células claras, en 2 pacientes no se ha realizado biopsia

o resección de los tumores renales. En 3 tumores (4.3%) se identificó componente sarcomatoide, en 6 (8.7%) componente rabdoide, y en 23 (33.3%) se documentó necrosis. En cuanto al grado de diferenciación, 9 (13.1%) tumores estaban bien diferenciados (G1), 31 (44.9%) moderadamente diferenciados (G2), 13 (18.8%) moderado-pobrementemente diferenciados (G3) y 11 (15.9%) pobremente diferenciados (G4), no se reportó el grado de diferenciación en 5 tumores. Se compararon las características histopatológicas del cáncer renal en los pacientes con VP conocida en *VHL* y en los pacientes sin VP conocida, no hubo diferencias estadísticas en las características histológicas (tabla 5).

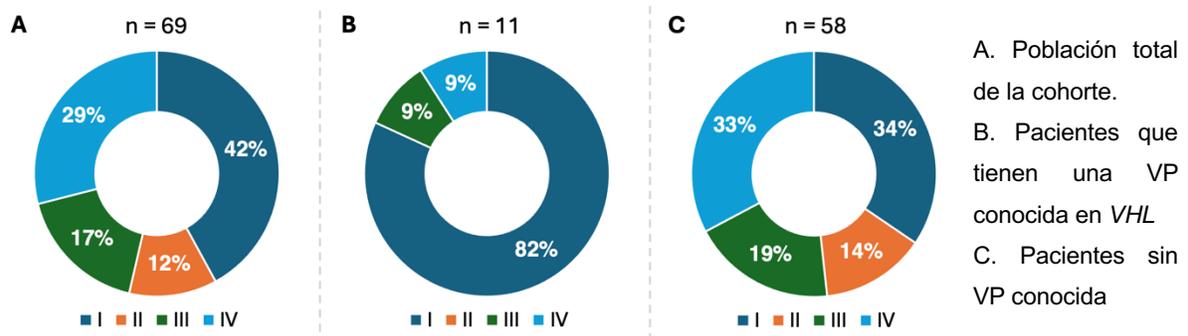
En cuanto a las características clínicas, al alrededor del 70% de los pacientes se diagnosticó en etapas clínicas localizadas o localmente avanzadas (EC I a III), el otro 30% se diagnosticó con enfermedad metastásica *de novo* (figura 3). Nuevamente se compararon las poblaciones con VP conocida y sin VP conocida identificando diferencias con significado estadístico en la EC a la presentación, con el 80% de los pacientes con VP conocida diagnosticados con EC I y 10% se presentaron en EC III y IV, mientras que en los pacientes sin VP conocida el 35% se presentó en EC I y el resto en EC II-IV.

En la población total, el tratamiento inicial más frecuente fue la nefrectomía radical (52.2%), seguido de la nefrectomía preservadora de nefronas o parcial (18.8%). A 9 pacientes (13%) se les propuso vigilancia como tratamiento inicial. 9 pacientes (13%) recibieron tratamiento sistémico como manejo inicial. Mientras que 2 pacientes (3%) no fueron candidatos a recibir tratamiento y fueron referidos a cuidados paliativos. Al comparar el tratamiento inicial en pacientes con VP conocida en *VHL* con la población sin VP conocida se observaron diferencias estadísticas, identificando una mayor proporción de pacientes a quienes se les ofreció vigilancia activa (54.5% vs 5.1%) y nefrectomía preservadora de nefronas (27.3% vs 17.2%) en aquellos con VP conocida. Mientras que el tratamiento inicial más frecuente en los pacientes con sin VP conocida fue la nefrectomía total (60%) (tabla 5).

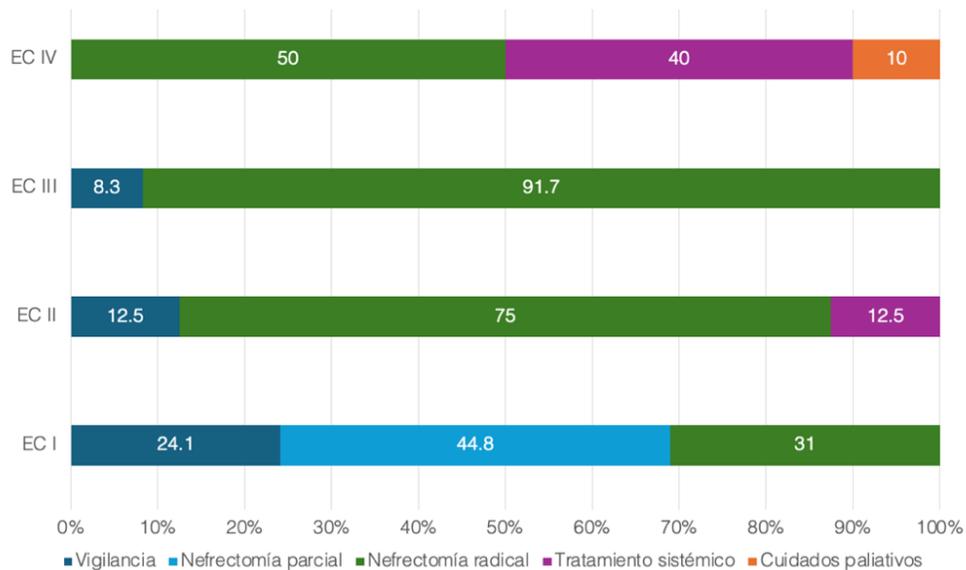
Igualmente, la tendencia de los tratamientos iniciales fue distinta de acuerdo con la etapa clínica al diagnóstico. En aquellos con EC I al diagnóstico, la nefrectomía parcial fue el tratamiento más frecuente (44.8%), seguido de la nefrectomía radical. Por el contrario, en pacientes con enfermedad localmente avanzada (EC II y III), el tratamiento inicial más frecuente fue la nefrectomía radical, en 75% y 91.7% respectivamente. Hasta un 50% de los pacientes con enfermedad avanzada fueron sometidos a nefrectomía de entrada, mientras que el 40% recibió tratamiento sistémico como manejo inicial (figura 4).

Dieciseis pacientes (23.1%) presentaron más de un tumor renal, la mediana de tumores renales fue de 2. En nueve pacientes (56.2%) los tumores renales fueron sincrónicos y en los otros siete pacientes (43.8%) metacrónicos, con una mediana de tiempo entre el diagnóstico del primer tumor y el segundo de 28 meses. En 8 pacientes (50%), el tratamiento del segundo primario fue vigilancia, en 5 (31.2%) fue una nefrectomía preservadora de nefronas, en 1 paciente (6.2%) se realizó una nefrectomía radical, en 1 (6.2%) se ofreció terapia local con SBRT, y uno (6.2%) recibió tratamiento sistémico debido a que se consideró irreseccable y no candidato a control local.

**Figura 3.** Distribución de pacientes por EC al diagnóstico



**Figura 4.** Tendencias del tratamiento inicial de acuerdo con la EC



**Tabla 5.** Características patológicas y clínicas del cáncer renal

		<b>Población sin VP conocida en VHL</b> N = 58	<b>Población con VP conocida en VHL</b> N = 11*	
<b>Características histológicas</b>	Componente sarcomatoide n (%)	3 (5.1)	0	p = 0.504
	Componente rabdoide n (%)	6 (10.3)	0	p = 0.359
	Necrosis n (%)	22 (37.9)	1 (9.1)	p = 0.155
	Grado de diferenciación			p = 0.748
	- 1 n (%)	7 (12)	2 (18.2)	
	- 2 n (%)	28 (48.2)	3 (27.3)	
- 3 n (%)	11 (18.9)	2 (18.2)		
- 4 n (%)	10 (17.2)	1 (9.1)		
- No reportado n (%)	2 (3.5)	3 (27.3)		
<b>Características clínicas</b>	Etapa clínica al diagnóstico			p = 0.033
	- I n (%)	20 (34.5)	9 (81.8)	
	- II n (%)	8 (13.9)	0	
	- III n (%)	11 (18.9)	1 (9.1)	
	- IV n (%)	19 (32.7)	1 (9.1)	
	Tratamiento inicial			p < 0.001
	- Vigilancia n (%)	3 (5.1)	6 (54.5)	
	- Nefrectomía parcial n (%)	10 (17.2)	3 (27.3)	
	- Nefrectomía total n (%)	35 (60.3)	1 (9.1)	
	- Terapia sistémica n (%)	8 (13.8)	1 (9.1)	
	- Cuidados paliativos n (%)	2 (3.5)	0	
	Segundos primarios (%)	10 (17.2)	6 (54.5)	p = 0.034
Tratamiento del segundo primario			p = 0.552	
- Vigilancia n (%)	4 (40)	4 (66.7)		
- Nefrectomía parcial n (%)	3 (30)	2 (33.3)		
- Nefrectomía total n (%)	1 (10)	0		
- Radioterapia estereotáctica n (%)	1 (10)	0		
- Terapia sistémica n (%)	1 (10)	0		

\*Se desconocen las características histológicas en 2 pacientes en los que no se ha realizado biopsia ni resección quirúrgica.

#### **8.4 Desenlaces de los pacientes en relación a cáncer renal**

En aquellos pacientes con enfermedad localizada o localmente avanzada (EC I-III) se analizó la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia libre de recurrencia sistémica (SLR).

##### Supervivencia libre de enfermedad

La mediana de SLE en los 48 pacientes con enfermedad localizada fue de 88 meses (IC 95% 63-112). Se realizó un análisis de acuerdo a la EC al diagnóstico (Figura 5A), en pacientes con EC I, la mediana de SLE no se alcanzó, con una media de SLE 94 (IC 95%

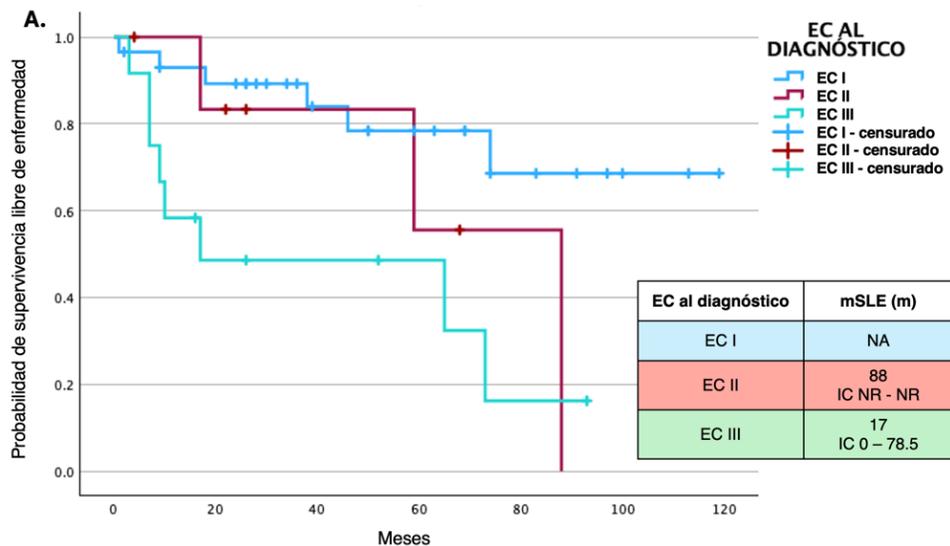
77-111); en pacientes con EC II, la mediana de SLE fue de 88 meses, con una media de 68 meses (IC 95% 40-95.5); y en pacientes con EC III, la mediana de SLE fue de 17 meses, con media de 42 meses (IC 95% 21.3-62.8) ( $p = 0.007$ ).

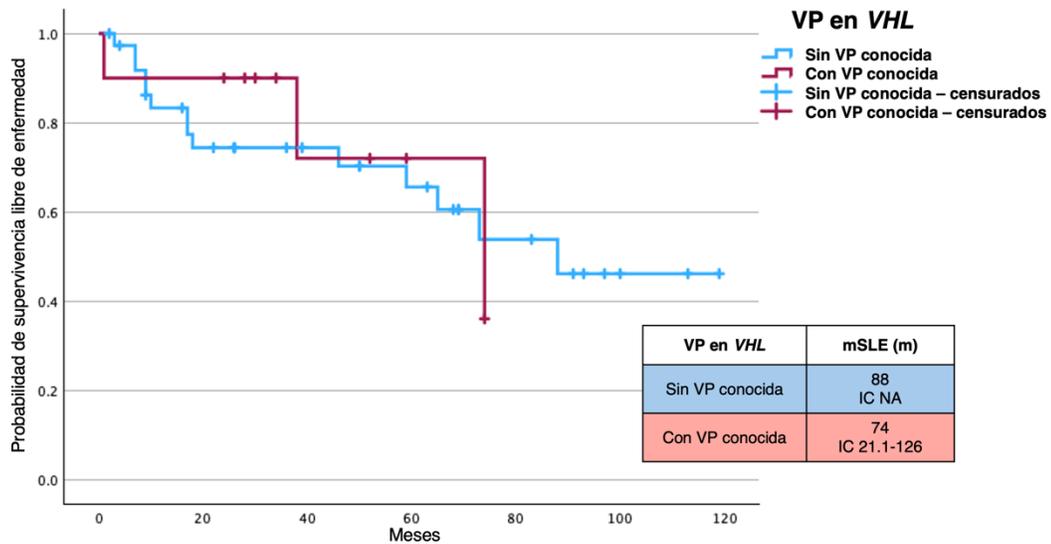
Adicionalmente se analizó la SLE en pacientes con EC I-III de acuerdo a si los pacientes tenían o no una VP en *VHL*. En con VP conocida en *VHL* la mediana de SLE fue de 74 meses contra una SLE de 88 meses en aquellos sin VP conocida en *VHL* (Figura 5B). La media de SLE en los tenía VP conocida fue de 60 meses (IC 95% 39.7-80.6) en comparación con los que no tienen VP conocida con una media de SLE 77 meses (IC 95% 60.9-93.6), esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0.032$ ).

### Supervivencia libre de recurrencia sistémica

No se alcanzó la mediana de SLR. La media de SLR fue de 89 meses (IC 95% 76-103). En pacientes con EC I, no se documentó ninguna recurrencia sistémica y la media de SLR fue de 110 meses. En pacientes con EC II y III se reportaron 3 y 7 recurrencias sistémicas, respectivamente. La media de SLR fue de 68 meses en pacientes con EC II y de 49 meses en pacientes con EC III ( $p < 0.001$ ) (Figura 6).

**Figura 5.** Supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer renal localizado



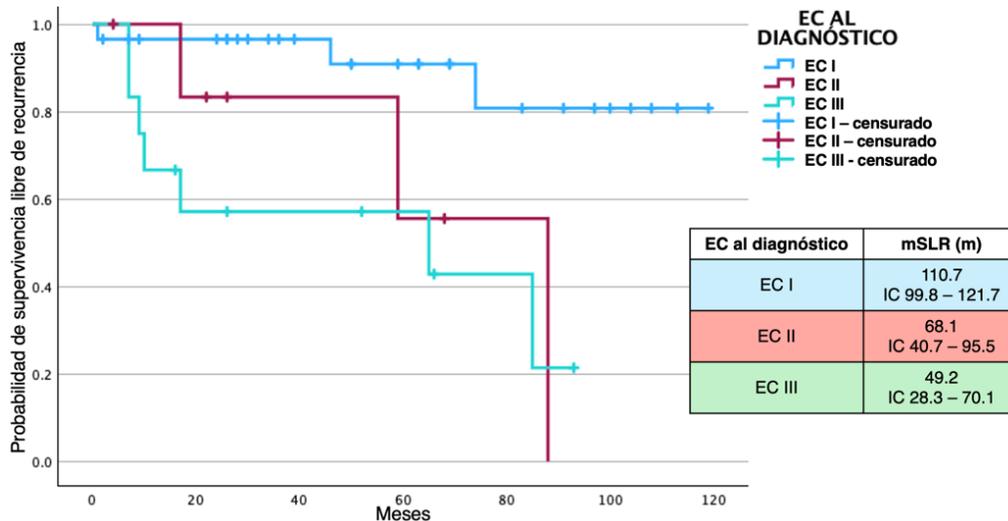


A. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a las EC al diagnóstico.

B. Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo a VP conocida en VHL.

mSLE: mediana de supervivencia libre de enfermedad, expresada en meses. NA: no alcanzada.

**Figura 6.** Supervivencia libre de recurrencia sistémica en pacientes con cáncer renal localizado



mSLR: mediana de supervivencia libre de recurrencia sistémica, expresada en meses.

### Tiempo al tratamiento definitivo

A 9 pacientes se les ofreció vigilancia como manejo inicial del cáncer renal, de estos 5 requirieron un tratamiento definitivo. En tres pacientes se realizó nefrectomía

preservadora de nefronas y en los otros dos una nefrectomía radical. La mediana de tiempo que transcurrió desde el inicio de la vigilancia activa hasta el tratamiento definitivo fue de 24 meses (IC 95% 8.9 – 39).

#### Supervivencia libre de progresión

Siete de los 10 (70%) pacientes que presentaron recurrencia sistémica recibieron terapia sistémica como tratamiento inicial de la enfermedad avanzada, mientras que 3 (30%) fueron candidatos a control local con metastasectomías (2 pacientes) o radioterapia (1 paciente). De los 7 pacientes que recibieron tratamiento sistémico, 5 (71.5%) recibieron terapia combinada con inhibidor de tirocina cinasa (TKI) e inmunoterapia (IO), el resto de los pacientes (28.5%) recibieron monoterapia con TKI. La terapia combinada más frecuente nivolumab con cabozantinib en 4 pacientes.

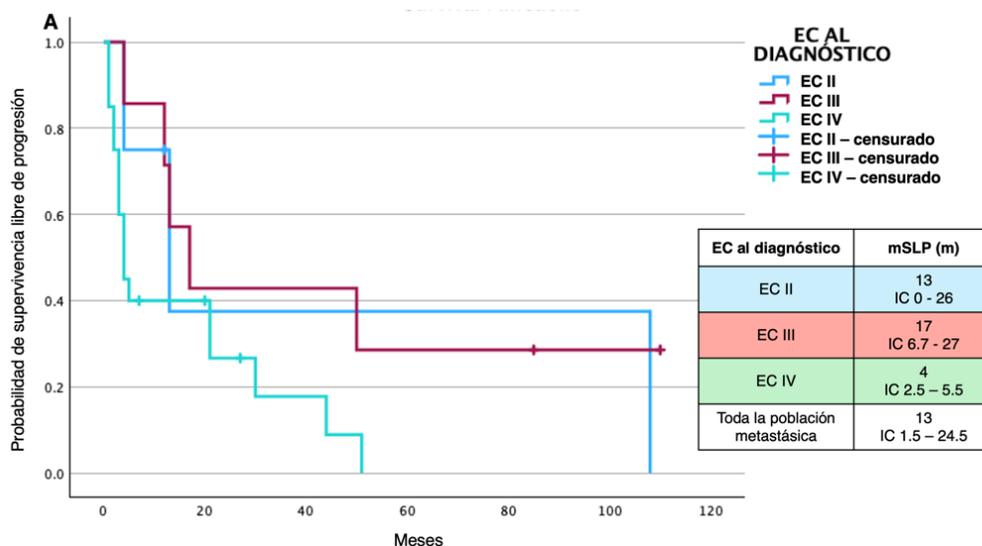
Por otro lado, de los 20 pacientes con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico, 15 (75%) recibieron tratamiento sistémico como parte del tratamiento inicial, 7 de estos pacientes (46.7%) fueron sometidos a nefrectomía citorreductora previo al inicio del tratamiento sistémico. En estos pacientes, el tratamiento sistémico más frecuente fue la monoterapia con TKI en 8 pacientes (53.3%), seguido de la terapia combinada con inmunoterapia (IO+IO) en 4 pacientes (26.7%) y menos frecuente, terapia combinada con TKI e IO en 3 pacientes (20%).

Se analizó la SLP a la primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad recurrente o metastásica de novo. En toda la población, independientemente del tratamiento inicial para la enfermedad avanzada y la EC al diagnóstico, la mediana de SLP fue de 13 meses. En los pacientes con enfermedad recurrente que al diagnóstico eran EC II la mediana de SLP fue de 13 meses; mientras que en aquellos con EC III la mediana SLP fue de 17 meses. Por el contrario, en pacientes con enfermedad metastásica de novo, la SLP a la primera línea de tratamiento fue de 4 meses (Figura 7A). Al hacer el análisis de acuerdo a enfermedad metastásica recurrente contra *de novo*, se observó una mediana de SLP de 13 meses (IC 95% 7.8-18) en pacientes con enfermedad recurrente y de 4 meses (IC 95% 1.7-6.2) en pacientes con enfermedad metastásica *de novo*, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.081$ ).

Adicionalmente se realizó el análisis de acuerdo al tratamiento de primera línea en enfermedad avanzada. En aquellos que se les ofreció cuidados paliativos como manejo

inicial, la SLP fue de 2 meses. En los que se les ofreció control local con metastasectomías o radioterapia, la SLP fue de 4 meses. En aquellos que recibieron un tratamiento con TKI, la SLP fue de 4 meses, en aquellos con TKI+IO la SLP fue de 30 meses y en los que recibieron IO+IO la SLP fue de 2 meses.

**Figura 7.** Supervivencia libre de progresión de acuerdo a EC al diagnóstico

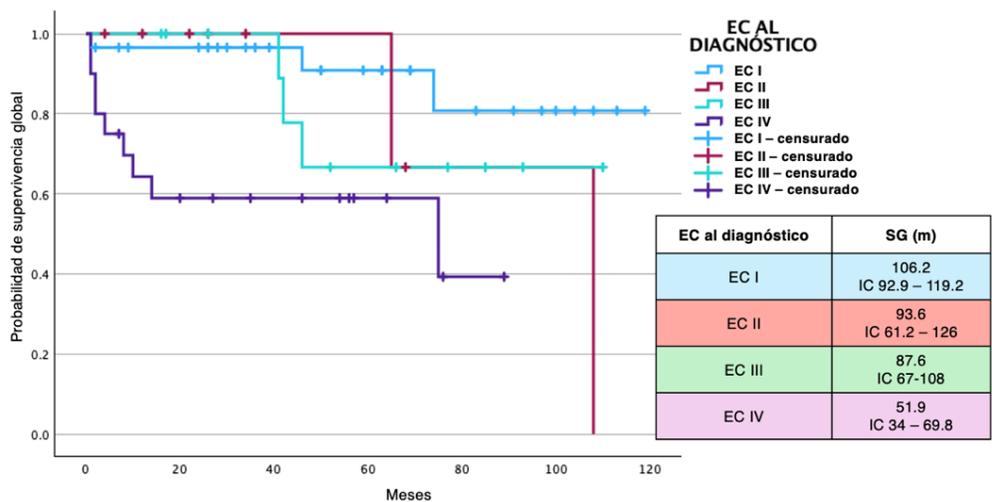


EC: etapa clínica; mSLP: mediana de SLP expresada en meses; SLP: supervivencia libre de progresión

### Supervivencia global

La media de supervivencia global (SG) de toda la cohorte fue de 89 meses (IC 77.9-101). Se realizó un análisis de acuerdo con la EC al diagnóstico, documentando una media de SG de 106 meses en los pacientes con EC I, de 93 meses en aquellos con EC II, 87 meses en los pacientes con EC III y de 51 meses con EC IV, con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.012$ ) (Figura 8). Al hacer el análisis de acuerdo a enfermedad localizada al diagnóstico contra la metastásica *de novo*, se observó una media de SG de 99 meses (IC 95% 88-111) en pacientes con enfermedad localizada al diagnóstico y de 51 meses (IC 95% 34-69.8) en pacientes con enfermedad metastásica *de novo* ( $p = 0.02$ ).

**Figura 7.** Supervivencia global de acuerdo con etapa clínica al diagnóstico



SG: media de supervivencia global, expresada en meses.

## 9. Discusión

En nuestro centro se identificaron 405 pacientes con carcinoma renal de células claras, de los cuales un 17% fueron candidatos para recibir asesoramiento genético. De los 69 pacientes, únicamente 20 (28.9%) habían recibido asesoramiento genético al momento del estudio y en 11 (15.9%) se detectó una VP en VHL. Es importante mencionar que al haber realizado este estudio a partir de pacientes con cáncer renal, existe un sesgo para la identificación de pacientes con síndrome de VHL, ya que el cáncer renal no se presenta en todos los pacientes. Este sesgo de selección limitó la detección de pacientes con síndrome de VHL en nuestro centro.

La confirmación molecular favoreció la realización de los estudios de vigilancia indicados para esta población. A una mayor proporción de pacientes con síndrome de VHL con VP se les solicitaron estudios de vigilancia (RM de cráneo y columna, metanefrinas en plasma y valoración por oftalmología) al menos una vez en comparación con los pacientes con síndrome de VHL sin VP conocida. Esto probablemente se debió a que todos los pacientes con VP conocida tuvieron asesoramiento genético, mientras que solo el 11% en el grupo sin VP tuvieron asesoramiento genético. Sin embargo, llama la atención que, a pesar de tener seguimiento por genética y VP conocida, el apego a las recomendaciones de las guías internacionales sobre los estudios y la periodicidad de estos fue inadecuado. Los estudios de imagen de abdomen fueron los únicos que se solicitaron con la frecuencia adecuada en toda la población, probablemente debido a que se encontraban en seguimiento de cáncer

renal. La RM de cráneo y columna se solicitó con la frecuencia adecuada en el 80% de los pacientes. El resto de los estudios de vigilancia se solicitaron de forma correcta en menos del 50% de los pacientes: las metanefrinas en el 36%, la valoración por oftalmología en el 18% y la audiometría en el 9%.

En 11 pacientes (2.7%) de los 405 pacientes con cáncer renal de células claras se confirmó una variante patogénica en VHL, un porcentaje que coincide con lo reportado en estudios retrospectivos (29, 36). Como se mencionó en los antecedentes, en México no se ha descrito una variante patogénica fundadora de VHL. En nuestra cohorte se identificaron 2 variantes patogénicas recurrentes en dos o más familias: c.266T>C y la delección del exón 3, información que podría contribuir a la descripción de las variantes patogénicas en la población mexicana.

En cuanto al cáncer renal, destacan algunas diferencias clínicas de esta cohorte de pacientes seleccionados en comparación con lo que se ha descrito en la población general. La mediana de edad de presentación del cáncer renal es de 64 años, y en México se ha reportado una mediana de edad al diagnóstico de 58 años (37). En nuestra cohorte, la mediana de edad fue de 44 años, probablemente asociada a un sesgo de selección debido a que el diagnóstico de cáncer renal antes de los 47 años fue uno de los criterios de selección. Sin embargo, en la población con VP conocida, la mediana de edad al diagnóstico fue de 30 años, confirmando la presentación temprana de CR en pacientes con síndrome de VHL.

Además, las etapas clínicas al diagnóstico difirieron, con alrededor del 70% de los pacientes diagnosticados en etapas tempranas y el 30% con enfermedad avanzada, en contraste con lo reportado en la población mexicana, donde se ha descrito que el 40% de los pacientes son diagnosticados en etapas localizadas y el 60% en etapas clínicas avanzadas (38). Esta diferencia fue más marcada en los pacientes con VP conocida, con el 80% de todos los casos diagnosticados en EC I. Esto pudo deberse a que el cáncer renal únicamente fue la manifestación inicial en un paciente con VP conocida y en el resto (90.9%) de los casos el diagnóstico de cáncer renal se hizo por estudios de vigilancia, favoreciendo la detección temprana de la enfermedad.

Otra característica clínica que difirió en nuestra cohorte fue el porcentaje de pacientes que se presentaron con un tumor bilateral o multifocal, que en nuestra cohorte fue del 23%,

mientras que en el cáncer renal esporádico se espera que esto ocurra en el 1-5% de los pacientes (39).

Uno de los aspectos más relevantes a resaltar con este estudio es que el diagnóstico de síndrome de VHL podría modificar la toma de decisiones de tratamiento del CR, ya que en estos pacientes se espera que presenten tumores renales bilaterales y/o multifocales, por lo que los tratamientos deben estar dirigidos a la preservación de la función renal. En la mayoría de los casos se deberá optar por vigilancia o cirugía preservadora de nefronas. En nuestra cohorte, el tratamiento quirúrgico más frecuente fue la nefrectomía total, que se realizó en alrededor del 50% de los pacientes. La referencia oportuna a genética podría favorecer la identificación temprana de pacientes con síndrome de VHL y ayudar a la toma de decisiones terapéuticas.

Una limitante de nuestro estudio fue la mediana de seguimiento, ya que no se alcanzaron las medianas de SLR y SG. En cuanto a los desenlaces, la mayoría se correlacionó con la etapa clínica al diagnóstico, documentando una mejor SLE, SLR y SG cuanto más temprana era la enfermedad.

## **10. Conclusiones**

En esta cohorte retrospectiva, se identificó que hasta un 17% de los pacientes con cáncer renal son candidatos para asesoramiento genético. Sin embargo, menos del 30% de estos pacientes han recibido dicho asesoramiento, lo que impacta negativamente en su seguimiento y manejo. El envío oportuno a asesoramiento genético podría tener un impacto en los estudios de vigilancia y la toma de decisiones terapéuticas.

Este estudio resalta la importancia de sensibilizar a los médicos oncólogos y urólogos, quienes tienen contacto estrecho con pacientes con cáncer renal, sobre el síndrome de VHL. Es crucial implementar estrategias para la detección oportuna y la referencia adecuada al servicio de genética, con el fin de mejorar el manejo integral y el pronóstico de estos pacientes.

## 11. Bibliografia

1. Bray, F., Laversanne, M., et al. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229–263.
2. Haas, N. B., & Nathanson, K. L. (2014). Hereditary kidney cancer syndromes. *Advances in chronic kidney disease*, 21(1), 81–90.
3. van Leeuwen RS, Ahmad S, van Nesselrooij B, et al. Von Hippel-Lindau Syndrome. 2000 May 17 [Updated 2024 Feb 29]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
4. Binderup, M. L. M., et. al. (2022). von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *European journal of medical genetics*, 65(8), 104538.
5. Varshney, N., Kebede, A. A., Owusu-Dapaah, H., Lather, J., Kaushik, M., & Bhullar, J. S. (2017). A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *Journal of kidney cancer and VHL*, 4(3), 20–29.
6. Gläsker, S., Vergauwen, E., Koch, C. A., Kutikov, A., & Vortmeyer, A. O. (2020). Von Hippel-Lindau Disease: Current Challenges and Future Prospects. *OncoTargets and therapy*, 13, 5669–5690.
7. Schmid, S., et. al. (2014). Management of von Hippel-Lindau Disease: An Interdisciplinary Review. *Oncology Research and Treatment*, 37(12), 761-771.
8. Neumann HP, Eng C. The approach to the patient with paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2677-83.
9. Hes, F. J., van der Luijt, R. B., & Lips, C. J. (2001). Clinical management of Von Hippel-Lindau (VHL) disease. *The Netherlands journal of medicine*, 59(5), 225–234.
10. Maher, E.R., Sandford, R.N. von Hippel-Lindau Disease: an Update. *Curr Genet Med Rep* 7, 227–235 (2019).
11. National Comprehensive Cancer Network. (2024). *Kidney Cancer Guidelines, Version 4.2024*. Retrieved from NCCN website

12. Larcher, A., et al. (2022). Multidisciplinary management of patients diagnosed with von Hippel-Lindau disease: A practical review of the literature for clinicians. *Asian Journal Of Urology*, 9(4), 430-442.
13. Curry, L., & Soleimani, M. (2024). Belzutifan: a novel therapeutic for the management of von Hippel-Lindau disease and beyond. *Future oncology* (London, England), 1–16. Advance online publication.
14. Jonasch, E., et al. MK-6482-004 Investigators (2021). Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *The New England journal of medicine*, 385(22), 2036–2046.
15. Binderup, M., Galanakis, M., Budtz-Jørgensen, E. et al. Prevalence, birth incidence, and penetrance of von Hippel–Lindau disease (vHL) in Denmark. *Eur J Hum Genet* 25, 301–307 (2017).
16. Maddock IR, Moran A, Maher ER, et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *Journal of Medical Genetics* 1996;33:120-127.
17. Neumann, H. P., & Wiestler, O. D. (1991). Clustering of features of von Hippel-Lindau syndrome: evidence for a complex genetic locus. *Lancet* (London, England), 337(8749), 1052–1054.
18. Nordstrom-O'Brien, M., van der Luijt, R. B., van Rooijen, E., van den Ouweland, A. M., Majoor-Krakauer, D. F., Lolkema, M. P., van Brussel, A., Voest, E. E., & Giles, R. H. (2010). Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Human mutation*, 31(5), 521–537.
19. Bender BU, Eng C, Olschewski M, et al (2001). VHL c.505 T>C mutation confers a high age-related penetrance but no increased overall mortality. *Journal of Medical Genetics*, 38:508-514.
20. Rosas, J. Variabilidad inter e intra familiar en familias mexicanas con Síndrome de Von Hippel Lindau [Tesis de doctorado no publicada]. UNAM

21. Nielsen, S. M., Rhodes, L., et al. (2016). Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. *Journal of clinical oncology*, 34(18), 2172–2181.
22. Lonser, R. R., Glenn, G. M., Walther, M., Chew, E. Y., Libutti, S. K., Linehan, W. M., & Oldfield, E. H. (2003). Von Hippel-Lindau disease. *The Lancet*, 361(9374), 2059–2067.
23. Iliopoulos O, Bundsbaek A, Iversen B et al. Belzutifan treatment for von Hippel–Lindau (VHL) disease-associated central nervous system (CNS) hemangioblastomas (HBs) in the phase 2 LITESPARK-004 study. 411(Suppl. 6), 2008 (2023).
24. Chittiboina P, Lonser RR. Von Hippel–Lindau disease. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:139–56.
25. Blansfield, J. A., Choyke, et al. (2007). Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery*, 142(6), 814–818.e8182.
26. Shanbhogue, K. P., Hoch, M., Fatterpaker, G., & Chandarana, H. (2016). von Hippel-Lindau Disease. *Radiologic Clinics of North America*, 54(3), 409–422.
27. Choyke, P. L., Glenn, G. M., et al. (1992). The natural history of renal lesions in von Hippel-Lindau disease: a serial CT study in 28 patients. *American Journal of Roentgenology*, 159(6), 1229–1234.
28. Cinque, A.; Minnei, R.; Floris, M.; Trevisani, F. The Clinical and Molecular Features in the VHL Renal Cancers; Close or Distant Relatives with Sporadic Clear Cell Renal Cell Carcinoma? *Cancers* 2022,14, 5352.
29. Neumann, H. P., Bender, B. U., et al. (1998). Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *The Journal of urology*, 160(4), 1248–1254.
30. Dabestani, S., Beisland, C., et al. (2019). Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis. *European urology focus*, 5(5), 857–866.

31. Ficarra, V., Righetti, R., Piloni, S., D'amico, A., Maffei, N., Novella, G., Zanolla, L., Malossini, G., & Mobilio, G. (2002). Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *European urology*, 41(2), 190–198.
32. Srinivasan R, Iliopoulos O, Rathmell WK et al. LBA69 Belzutifan, a HIF-2 $\alpha$  inhibitor, for von Hippel–Lindau (VHL) disease-associated neoplasms: 36 months of follow-up of the phase II LITESPARK-004 study. *Ann. Oncol.* 33, S1433–S1434 (2022).
33. Walther, M. M., Choyke, Pet al. (1999). Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *The Journal of urology*, 161(5), 1475–1479.
34. Hampel, H., Bennett, R. L., Buchanan, A., Pearlman, R., Wiesner, G. L., & Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee (2015). A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 17(1), 70–87.
35. Daniels, A. B., Tirosh, A., et al. International VHL Surveillance Guidelines Consortium (2023). Guidelines for surveillance of patients with von Hippel-Lindau disease: Consensus statement of the International VHL Surveillance Guidelines Consortium and VHL Alliance. *Cancer*, 129(19), 2927–2940.
36. Yanus, G. A., Kuligina, E. S., & Imyanitov, E. N. (2024). Hereditary Renal Cancer Syndromes. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 12(1), 12.
37. Bourlon, M. T., Remolina-Bonilla, et al. (2023). Impact of healthcare inequities on survival in Mexican patients with metastatic renal cell carcinoma. *Frontiers in oncology*, 13, 1229016.
38. Salazar-Mejía, C. E., Piñeiro-Martínez, A., Juárez-Villarreal, A. L., Jara-Rios, A. E., Ibarra-Alaniz, A. P., Wimer-Castillo, B. O., Hernández-Barajas, D., Vidal-Gutiérrez, O., Gómez-Guerra, L., & Zayas-Villanueva, O. A. (2022). Access to treatment among patients with advanced kidney cancer in Mexico. *Medicina Universitaria/Medina Universitaria*, 24(3).

39. Wang B, Gong H, Zhang X, Li H, Ma X, Song E, Gao J, Dong J. Bilateral Synchronous Sporadic Renal Cell Carcinoma: Retroperitoneoscopic Strategies and Intermediate Outcomes of 60 Patients. PLoS One. 2016 May 2;11(5):e0154578