



## Revista del Laboratorio Clínico

Rev Lab Clin. 2008;1(1):29-34

[www.elsevier.es/LabClin](http://www.elsevier.es/LabClin)



### Revisión

## Genética molecular del cáncer renal: utilidad en pronóstico y posibilidades terapéuticas

Raquel Tena Ros y José Manuel Pena Ezquerra

Servicio de Bioquímica. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

### RESUMEN

*Historia del artículo:*

Recibido el 26 de junio de 2006.  
Aceptado el 30 de enero de 2008.

*Palabras clave:*

Cáncer renal.  
Gen VHL. Gen c-MET.  
Pronóstico del cáncer renal.  
Metástasis del cáncer renal.  
Terapia del RCC.

El cáncer renal tiene una incidencia del 3% del total de las neoplasias en adultos, y puede ser tanto de origen hereditario como esporádico. Histológicamente se clasifica en 5 tipos principales. Las técnicas actuales de citogenética y biología molecular han permitido conocer con más detalle algunos de los sucesos genéticos iniciales que causa la patogenia de los tipos mayoritarios como, por ejemplo, que un defecto en el cromosoma 3p está implicado en el desarrollo del carcinoma de células claras (ccRCC) o que en un 13% de los RCC de tipo papilar está mutado el gen c-MET (cromosoma 7), y en el resto de cánceres de este tipo existe duplicación de este mismo cromosoma, o que, en los oncocitomas la pérdida de los cromosomas 1 y/o 14 podría representar el suceso inicial. Aparte de estos defectos, el conocimiento de otros genes y alteraciones cromosómicas implicados, junto con otros factores, permite definir de manera aproximada el pronóstico en cada caso. Debido a que este tipo de cáncer desarrolla metástasis rápidamente, las terapias actuales, como la cirugía y el uso de interleucina (IL) 2, son poco eficaces y sólo consiguen alargar en unos meses la supervivencia del paciente. Aunque se están ensayando nuevas terapias, es necesario un conocimiento más profundo de los procesos moleculares implicados para obtener el éxito deseado tanto en el diagnóstico precoz como en el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad.

© 2008 AEBM, AEFA y SEQC. Todos los derechos reservados.

### ABSTRACT

*Key words:*

Renal cancer.  
VHL gene. c-MET gene.  
Renal cancer prognosis.  
Metastatic renal cancer.  
RCC therapy.

### Molecular genetics of renal cancer: usefulness in prognosis and therapeutic possibilities

Renal cancer has a 3% incidence of all neoplasms in adults and it can be of hereditary or sporadic origin. Histologically, it is classified into 5 main types. The current cytogenetic and molecular biology techniques allow some of the initial genetic events responsible for the main types of pathogenesis to be studied in more detail, such as the implication of a defect in chromosome 3p in the development of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC), or the presence of the mutated c-MET gene (chromosome 7) in 13% of papillary RCCs and the presence of the same chromosome duplication in the rest of these types of cancer, or the loss of chromosomes 1 and/or 14 which could represent the initial event in oncocytomas. Apart from these defects, knowledge other genes involved and chromosomal defects, as well as other factors, may enable an approximate prognosis to be made in each case. As the metastatic process in this cancer type develops very early, the current therapies, such as surgery and the use of IL-2, are not very effective and they only manage to extend patient survival by a few months. Although newer therapies are being assessed, a deeper knowledge about the molecular processes involved is necessary to obtain the desirable success both in the early diagnosis, as well as the prognosis and treatment of the disease.

© 2008 AEBM, AEFA y SEQC. All rights reserved.

*Correspondencia:*

Dr. J.M. Pena.  
Servicio de Bioquímica. Hospital Vall d'Hebron.  
Pg. de Vall d'Hebron, 119-129.  
08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: [jmpena@vhebron.net](mailto:jmpena@vhebron.net)

## Introducción

A pesar de los progresos alcanzados en el entendimiento de su biología, el carcinoma de células renales (RCC) se encuentra entre los primeros 10 tipos de cáncer que más muertes causan en la actualidad, y representa alrededor del 3% de los tumores sólidos que se presentan en adultos. Afecta 2 veces más a los varones que a las mujeres, y la incidencia es mayor entre los 50 y los 70 años. Se trata de una enfermedad muy heterogénea, y puede presentarse tanto de forma hereditaria como esporádica.

Gracias a los modernos métodos de imagen, como las ecografías, las tomografías computarizadas (TC) o la resonancia magnética (RM), el tumor puede visualizarse en caso de síntomas que indiquen la sospecha de un cáncer renal, como la presencia de sangre en la orina, el dolor en el costado, la fiebre o la detección de una prominencia en el abdomen en un examen médico rutinario. No obstante, alrededor del 30-50% de los pacientes presentan ya metástasis cuando son diagnosticados<sup>1,2</sup>, pues el cáncer renal tiende a producir metástasis enseguida, especialmente hacia los pulmones, y por tanto presentan un mal pronóstico, con una supervivencia media de sólo 6-8 meses.

Estos hechos hacen imprescindible la búsqueda de marcadores de daño renal que proporcionen la posibilidad de un diagnóstico temprano de la enfermedad. Hasta el momento se han estudiado diversos candidatos, tanto bioquímicos como moleculares, como ferritina, MN/CA9, alfafetoproteína, NMP (proteínas de la matriz nuclear), glucoproteínas asociadas a tumores (CEA, CA 50, CA 19.9, CA 125, CA 15.3), gammaenolasa, piruvato cinasa tipo M2, CD44, CD95, el gen supresor de tumores p53 e inestabilidad cromosómica, entre otros, pero ninguno de ellos ha resultado ser un marcador ideal, ya que, entre otras razones, no son lo suficientemente específicos<sup>3,4</sup>.

El descubrimiento de las alteraciones genéticas que conducen a una célula renal al crecimiento incontrolado y entender los procesos que lo desencadenan son la base de las investigaciones dirigidas a la búsqueda de mejores marcadores<sup>5</sup> que servirán para el desarrollo de estrategias terapéuticas más novedosas y eficaces.

En este artículo se realiza una revisión de los últimos avances en el conocimiento de las alteraciones observadas a escala molecular en cada tipo de RCC, así como en sus metástasis y la relación que estas alteraciones puedan tener con un mejor o peor pronóstico. También se revisan las posibilidades que hay en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad, así como las líneas de investigación existentes hacia nuevas estrategias terapéuticas que van surgiendo con relación a los avances en el conocimiento de los sucesos moleculares que tienen lugar en el desarrollo del carcinoma renal.

## Clasificación del carcinoma de células renales

Según acuerdo internacional, la clasificación del carcinoma de células epiteliales renales debe hacerse no sólo en función de su procedencia histológica, sino también atendiendo a las alteraciones moleculares de base<sup>6,7</sup>. Así, según su morfología, su origen celular y las alteraciones genéticas, se distinguen 5 tipos de RCC:

### 1. Tumores considerados malignos:

- Carcinoma de células claras: la célula de origen se localiza en el túbulito contorneado proximal de la nefrona y representa el 60-62% de los RCC. Es el cáncer renal convencional.
- RCC papilar: se origina en el túbulito contorneado distal. Tiene una incidencia de un 15% del total de RCC.
- RCC cromatófobo: se origina en las células intercalares del túbulito colector. Son el 5-10% de los casos.
- Carcinoma del túbulito colector: se presenta sólo en menos del 1% de los casos.

### 2. Tumores considerados benignos. Oncocitoma: procede de células intercalares y representa el 7-10% del total.

Esta clasificación también tiene relevancia pronóstica. Así, por ejemplo, el pronóstico de pacientes con RCC cromatófobo es significativamente mejor que el de aquellos que tienen RCC de células claras; entre los RCC papilares existe un subtipo, el 1, de células pequeñas y citoplasma escaso, que tiene un pronóstico mejor que el subtipo 2, cuyas células son grandes y con citoplasma eosinófilo<sup>8-10</sup>. En este sentido, hay que atender también al estadio del tumor, sea cual sea el tipo del que se trate. Para llevar a cabo la clasificación del estadio del tumor, el sistema más aceptado actualmente es el TNM Staging System<sup>11</sup>, que se introdujo por primera vez en 1978 y posteriormente ha sido modificado varias veces, hasta el modelo que hoy por hoy se acepta como válido, que es el aceptado en 1997 por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC). Este sistema clasifica el tumor basándose en su tamaño, los nódulos linfáticos afectados y la invasión del tumor a la vena renal o incluso a la vena cava. Igualmente, tiene en cuenta el desarrollo de metástasis y su extensión<sup>12</sup>. Todos estos criterios de clasificación, según el estadio y dependiendo del tipo de tumor, proporcionan en conjunto una idea aproximada del pronóstico para el paciente afectado de cáncer renal.

## Genética molecular y patogenia de los distintos tipos de carcinomas de células renales

El hecho de que algunas formas del cáncer renal tengan un carácter hereditario proporciona la evidencia de que hay influencia genética en el desarrollo de la enfermedad. Los avances en metodología para el análisis cromosómico y del ADN han permitido detectar alteraciones genéticas asociadas a los tipos mayoritarios de carcinoma renal (tabla 1). El mapeo cromosómico y otras técnicas citogenéticas como el cariotipado espectral (SKY, que permite la visualización simultánea de todos los cromosomas en colores distintos para cada par y que permite detectar puntos de rotura cromosómica y visualizar traslocaciones fácilmente)<sup>13,14</sup>, la hibridación genómica comparativa (CGH, útil para detectar ganancias o pérdidas en el material cromosómico)<sup>13,15</sup> o el análisis comparativo de micro-arrays de ADN (CGMA)<sup>16</sup> aplicadas al análisis de tumores sólidos renales han permitido detectar y localizar diversos genes supresores de tumores y oncogenes implicados en la patogenia del RCC.

## Carcinoma de células claras

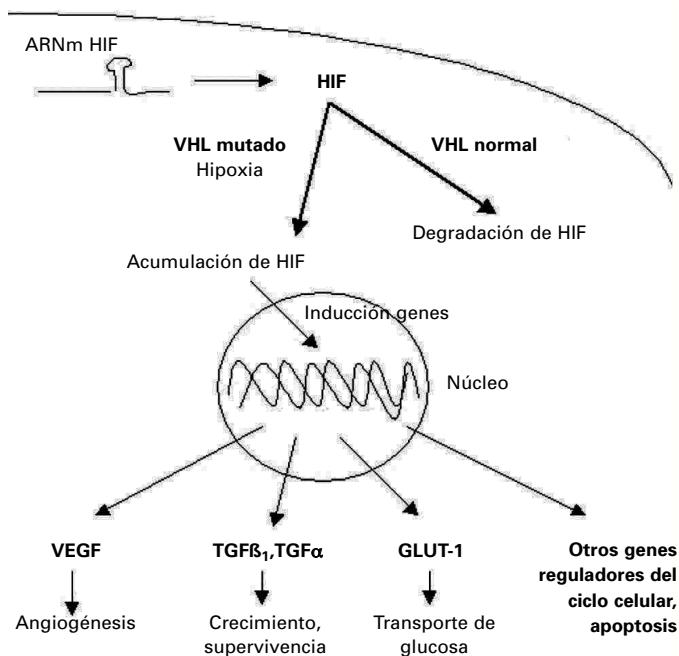
Dentro de este tipo de RCC existen formas que se presentan de manera hereditaria, como en el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), caracterizado por la presencia de carcinoma de células claras renales, hemangiomas, feocromocitomas, etc., o el carcinoma de células claras renales hereditario (HCRCC) y formas que se presentan de manera esporádica.

**Tabla 1**

Alteraciones moleculares más frecuentes según el tipo de RCC

Tipo de RCC	Alteraciones genéticas/cromosómicas
De células claras	Delecciones: 3p, 4q, 6q, 9p, 13q, 14q, Xq Duplicaciones: 5q, 7, 17 Principal gen inactivado: VHL (cromosoma 3p25)
Papilar	Trisomías y tetrasomías: 7, 17 Delecciones: Y
Cromatófobo	Oncogén c-MET (cromosoma 7q31) Delecciones: 1, 2, 6, 10, 13q, 17, 21 Síndrome BHD: mutación gen BHD (cromosoma 17p11.2)
Oncocitoma	Delecciones: 1, 14, 6p, 21, Y t (5;11) ADN mitocondrial

BHD: Birt Hogg-Dubé; RCC: carcinoma de células renales; VHL: Von Hippel-Lindau.



**Fig. 1.** Regulación postraduccional del factor inducible de hipoxia (HIF) por parte del gen *VHL*. GLUT-1: transportador de glucosa 1; TGF: factor de crecimiento tumoral; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Al comparar el tejido tumoral y el tejido normal mediante CGH, las alteraciones cromosómicas observadas mayoritariamente implican pérdidas de material genético en los cromosomas 3p, 4q, 6q, 9p, 13q, 14q y Xq, y ganancias en los cromosomas 5q, 7 y 17<sup>17,18</sup>. De todas estas, las alteraciones que se han encontrado con más frecuencia son las delecciones en 3p. Estudios genéticos de pacientes con síndrome de Von Hippel-Lindau mostraron que todos ellos tenían inactivado un gen común, el gen *VHL*, localizado en el cromosoma 3p25<sup>19,20</sup>. Parece ser que el estado de este gen contribuye directamente a la regulación postraduccional del factor inducible de hipoxia (HIF). En situación fisiológica normal, el gen *VHL* contribuye a la degradación de HIF. En cambio, cuando hay un defecto o falta dicho gen, el factor HIF se acumula e induce la transcripción de genes sensibles a la hipoxia, como factores de la angiogénesis (VEGF), factores de crecimiento y supervivencia celular (TGF $\beta$ 1, TGF $\alpha$ ), apoptosis, metabolismo de la glucosa (transportador de glucosa 1) y otros genes reguladores del ciclo celular (fig. 1). Se considera un gen supresor de tumores, que también se encuentra inactivo en la mayoría de casos esporádicos de RCC de células claras<sup>21-24</sup>.

Siguiendo el modelo clásico de los genes supresores de tumores, ambas copias deben estar mutadas para que se desencadene el proceso de tumoración. El mecanismo por el que se inactivan las 2 copias se ha visto que es distinto en las formas hereditarias y esporádicas. Los pacientes con enfermedad de VHL heredan una de las dos copias del gen mutado. Todas las células de su organismo son, pues, haploinsuficientes para dicho gen. En un segundo suceso, y esta vez en una única célula renal, sufrirían pérdida de la copia normal del gen (pérdida de heterocigosis [LOH]), por ejemplo, por una traslocación y pérdida del gen en la siguiente división celular, conservando sólo la copia anormal y, por tanto, sufriendo inactivación de *VHL*<sup>25,26</sup>. En cambio, en caso de cáncer renal de células claras esporádico, el primer suceso ocurre ya en una única célula del riñón, por mutación adquirida en uno de los alelos del gen, dando lugar a la pérdida de éste (LOH). Un segundo suceso en la misma célula hemicigota (por traslocación, metilación, mutación puntual o delección) daría lugar a la pérdida de actividad del alelo normal y, por tanto, al genotipo tumoral<sup>26-28</sup>. No obstante, la pérdida de *VHL* es sólo el inicio del proceso tumoral.

Por otra parte, se encuentran los cánceres renales de células claras hereditarios distintos de VHL (HCRCC), en los que se ha visto que

poseen una traslocación constitucional que implica también al cromosoma 3, pero no al gen *VHL*. Dicha translocación facilitaría la pérdida de parte del cromosoma 3 en una célula, por ejemplo renal, y crearía la predisposición al desarrollo del tumor por aumento de la probabilidad de sufrir una segunda alteración en el cromosoma 3 normal<sup>26</sup>.

La gran heterogeneidad genética observada en tumores renales que en principio parecen histológicamente iguales hace difícil establecer una línea clara de sucesos genéticos que definan el proceso de tumorogénesis<sup>29</sup>. Así, entre los cambios observados en cáncer renal de células claras está el aumento de actividad de genes promotores del crecimiento (oncogenes como *c-fos*, *c-myc*), pérdida de genes que inducen la muerte celular (*bcl-2*), genes promotores de la angiogénesis (VEGF, PDGF) y muchos otros<sup>30-32</sup>. Todos estos genes serían candidatos para el uso de terapias antitumorales.

Estudios más recientes se inclinan por la búsqueda de marcadores tempranos de lesión tubular renal, que permitan detectar que una célula renal posee alteraciones genéticas que la van a destinar al crecimiento incontrolado, pero antes de que se haya producido el tumor. Mediante la técnica RAP-PCR y comparando tejido renal normal y tumoral, uno de los genes que se detectó sobreexpresado en células tumorales fue el *hHAVcr-1* (receptor celular 1 humano del virus de la hepatitis A), que se sitúa en el cromosoma 5q (cromosoma que se ha visto duplicado en el 60% de los carcinomas de células claras). Además se ha visto que la sobreexpresión de este gen es específica del epitelio tubular proximal y, aunque la función del producto para el que codifica no está clara en células renales normales, no sólo parece estar implicado en la tumorogénesis (desdiferenciación celular, invasión y metástasis), sino que también ha sido encontrado en orina de pacientes con necrosis tubular aguda (ATN). Este hecho hace pensar que la detección de esta proteína en orina puede ser un marcador importante de daño tubular en el diagnóstico temprano de carcinoma de células claras. Los ensayos llevados a cabo en monos proporcionan resultados esperanzadores en el uso de terapias que tienen como objetivo esta proteína, pues se ha visto que las inmunotoxinas contra el homólogo de *hhavcr-1* producen la destrucción de células renales que sobreexpresan dicha proteína<sup>33</sup>.

### Cáncer papilar de células renales

Los análisis citogenéticos y moleculares de este tipo de tumores muestran trisomías y tetrasomías de los cromosomas 7 y 17, y pérdidas del cromosoma Y como las alteraciones más frecuentes<sup>34</sup>.

En familias con cáncer papilar renal hereditario se ha visto como mutación más común la del protooncogén *c-MET*, dando lugar al correspondiente oncogén. *MET* se encuentra en la región cromosómica 7q31 y codifica para la proteína c-met, receptor celular del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). El receptor mutado es incapaz de activarse tras la unión de HGF, lo que conduce a la activación de diversos transductores de señal intracelulares, provocando una respuesta en la célula que la lleva al crecimiento incontrolado e invasivo<sup>35,36</sup>. Al tratarse de un oncogén con sólo un alelo mutado, ya se obtiene el fenotipo tumoral, a diferencia de lo que ocurre en el ccRCC, en el que son necesarias varias alteraciones sucesivas.

Pero no todos los pacientes con cáncer renal papilar tienen mutado el gen *c-MET*. En el caso de tumores esporádicos de este tipo, se ha visto mutación de *c-MET* en sólo un 13% de los casos; en cambio, si se ha comprobado ganancia del cromosoma 7, lo que puede indicar que, aunque el receptor no esté mutado, una sobreexpresión de éste es suficiente para la tumorogénesis, pues la respuesta celular a HGF aumentaría<sup>37,38</sup>.

En este sentido, y dependiendo de la cantidad de material genético duplicado observado en el tumor, especialmente en 7p y 17p, que se desarrolla típicamente en pacientes con enfermedad renal quística o pacientes que necesitan hemodiálisis, los tumores papilares se han podido diferenciar en 2 subtipos, con diferente pronóstico. También se ha relacionado la mutación en el gen de la fumarato hidratasa con una pre-

disposición a RCC papilar de tipo 2<sup>39</sup>; por otra parte, la pérdida del cromosoma Xp se asocia a un tipo de tumor papilar fulminante<sup>40</sup>.

Otras alteraciones genéticas que se han observado en algunos tumores papilares son la sobreexpresión de genes de factores de crecimiento endotelial vascular, factores de la angiogénesis, y oncogenes como *c-myc* y *c-fos*, lo mismo que ocurre en muchos carcinomas de células claras, lo que indicaría que, aunque ambos tipos de cáncer renal surjan a partir de alteraciones genéticas diferentes, podrían converger en los mismos defectos a lo largo de su evolución<sup>41</sup>.

### Carcinoma cromófobo de células renales

Los RCC cromófobos están considerados cánceres malignos, pero presentan un pronóstico mejor que los dos tipos anteriormente descritos. Sin embargo, también pueden evolucionar a metástasis, especialmente hepática, dependiendo de las alteraciones genéticas que se presenten. Las alteraciones genéticas observadas en este tipo de cáncer renal son numerosas: se han hallado pérdidas en los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13q, 17 y 21, dando lugar a un genotipo casi haploide<sup>42</sup>, y en tumores que han desarrollado metástasis se han encontrado alterados, además, los cromosomas 5, 12, 15 y 18<sup>43</sup>. Estos hallazgos hacen difícil definir un suceso concreto y único que desencadene la formación de este tipo de tumores.

Existe una enfermedad hereditaria, el denominado síndrome BHD (Birt Hogg-Dubé), en la que, entre otras alteraciones, se presenta predisposición a desarrollar tumor renal de tipo cromófobo. Esta enfermedad es autosómica dominante, lo que indica que este tipo de tumores, al igual que los dos anteriores, puede presentarse tanto de forma esporádica como hereditaria. El estudio de las alteraciones genéticas que se presentan en este síndrome ha conducido a la identificación de un nuevo gen implicado en el desarrollo de cáncer renal, localizado en el cromosoma 17p11.2, que muestra en este tipo de síndrome una alta frecuencia de inserciones/delecciones. Este gen codifica para una proteína denominada foliculina, que se expresa en los tejidos afectados en dicha enfermedad (renal, pulmonar y dermis), pero cuya función en éstos todavía no está clara<sup>44</sup>.

### Oncocitoma

Los oncocitomas se desarrollan a partir de las células intercalares del túbulito colector renal, igual que el RCC cromófobo, pero son diferentes histológicamente, y se consideran tumores benignos, pues en la mayoría de los casos son asintomáticos y no necesitan cirugía.

Se conoce muy poco acerca de las alteraciones genéticas que los producen. Se han visto, entre otros, alteraciones en el ADN mitocondrial<sup>45</sup> o traslocación recíproca entre los cromosomas 5 y 11. En un estudio realizado mediante la técnica CGH se observó que 6 de los 13 tumores examinados presentaban pérdidas en el cromosoma 1 y/o en el 14. Otras alteraciones observadas incluían pérdidas en los cromosomas 6p, 21 e Y. Las pérdidas de los cromosomas 1 y/o 14, zonas en las que se encuentran codificados genes que regulan el crecimiento celular, podrían ser las alteraciones genéticas iniciales para el desarrollo de los oncocitomas<sup>46</sup>.

### Alteraciones genéticas en la metástasis del carcinoma de células renales

Al examinar las alteraciones genéticas presentes en tumores de metástasis de RCC y comparar los hallazgos obtenidos con las alteraciones que presentaba el tumor primario, se ha visto que los primeros difieren sustancialmente del tumor renal de origen. El estudio por CGH indica que las alteraciones encontradas más comúnmente en tumores de metástasis implican a los cromosomas 3p, 4q, 6q, 8p y 9p, en cuanto a pérdidas de material genético se refiere, y a 17q y Xq, en cuanto a ganancias. También se encontró alta amplificación genética en la zona 11q22-23<sup>47</sup>.

Pero no sólo se han visto diferencias entre el tumor metastásico y el primario, sino que también hay diferencias entre las propias metástasis, es decir, el número de ganancias o pérdidas de material genético encontradas en tumores extendidos a nódulos linfáticos o a pulmón es menor que el encontrado en otros órganos afectados, lo que indica que la diseminación del tumor por la sangre es fruto de la adquisición de alteraciones genéticas más complejas. Podría ser que las diferentes metástasis deriven de clones del tumor primario distintos o, lo que es más probable, que el tumor primario sufra sólo unas determinadas alteraciones genéticas que le den ventaja para la invasión a otros tejidos y, una vez ocurrido esto, el resto de alteraciones más complejas observadas en las distintas metástasis se desarrollarían en la evolución de la propia metástasis<sup>47</sup>.

### Alteraciones genéticas y pronóstico

El pronóstico del paciente afectado de cáncer renal no sólo depende de la tipificación histológica del tumor y el estadio en el que se encuentre. Las alteraciones genéticas que se presentan en la célula tumoral desempeñan un papel fundamental en la evolución del tumor y, por lo tanto, su estudio debe tenerse en cuenta para determinar la mayor o menor gravedad del cáncer.

Moch et al<sup>48</sup> realizaron un estudio en el que se demostró que existe relación entre el número total de alteraciones genéticas en el tumor y un peor pronóstico. Sin embargo, cuando se analizaron por separado las ganancias y las pérdidas de material genético, se vio que sólo las pérdidas presentaban una asociación significativa con un peor pronóstico. La explicación residiría en que la pérdida de la expresión de numerosos genes supresores de tumores por delección cromosómica probablemente facilita la progresión del tumor. Cuando se analizó la asociación entre el pronóstico y el número de amplificaciones o delecciones presentes en cada cromosoma por separado, se encontró, por ejemplo, que la pérdida del cromosoma 9p era el único evento relacionado con la recurrencia del tumor. Es probable que en esta zona exista un gen supresor de tumores cuya pérdida esté implicada en la progresión del tumor.

Por otra parte, en ocasiones el carcinoma renal puede transformarse en sarcoma, que es muy agresivo y presenta un pronóstico mucho peor. Los análisis por CGH de tumores sarcomatoides de RCC mostraron que los sarcomas son genéticamente mucho más complejos en cuanto a las alteraciones que presentan<sup>49</sup>. Las zonas deleticadas más prevalentes en este tipo de formaciones se encontraron en 13q y 4q, y las duplicaciones más frecuentes, en 17, 7 y 8q. Además también se detectó una alta tasa de expresión de los loci 11q22-23 y 7p21-22 que no se presentaba en el área del tumor adyacente no sarcomatosa, lo que indica que en estos loci podría existir un oncogén implicado en la transformación sarcomatosa.

### Posibilidades terapéuticas actuales y futuras

Hoy por hoy, las opciones terapéuticas (tabla 2) existentes para el RCC sólo son efectivas cuando la enfermedad se detecta a tiempo y no se ha desarrollado metástasis. Así, en los casos en que el tumor está localizado en un sólo riñón, el tratamiento de elección es la cirugía, procediéndose a la extracción quirúrgica completa del riñón y de los posibles ganglios linfáticos afectados.

Pero existen pacientes, como los afectados de VHL, en los que el tumor es bilateral, y en tal caso la nefrectomía debe ser parcial. En los casos en que el tumor ha invadido la vena renal o la vena cava pero todavía no se ha propagado hacia otros órganos, la cirugía aún puede ofrecer una buena probabilidad de curación. No ocurre así cuando se desarrolla metástasis, que además en este tipo de cáncer es muy temprano. El pronóstico en estos casos es malo: la cirugía no es efectiva, y tampoco lo son la radiación y los anticancerígenos tradicionales (quimioterapia). En estos casos, el tratamiento más corriente es con interleucina 2, único fármaco cuyo uso ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento de esta enfermedad. Con la

**Tabla 2**

Posibilidades terapéuticas para el cáncer renal actuales y en experimentación

Estrategia	Ensayos realizados
Cirugía	Total (unilateral) o parcial (bilateral)
Inmunomoduladores	IL-2 IFN $\alpha$ Combinación IL-2 + IFN $\alpha$
Vacunas	Talidomida combinada con: IL-2, IFN $\alpha$ , FUNIL
Células madre	Híbridos de células tumorales-células dendríticas
Anticuerpos	Trasplante alógénico no ablativo en sangre periférica Anti-VEGF, anti-TGF $\beta_1$ , anti-TGF $\alpha$ anti-EGFr

EGFr: receptor del factor de crecimiento epitelial; FUNIL: IL-2 + IFN $\alpha$  + 5-fluorouracilo; IFN $\alpha$ : interferón  $\alpha$ ; IL-2: interleucina 2; TGF: factor de crecimiento tumoral; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

administración de este fármaco se trata de estimular la capacidad del sistema inmunitario para destruir el cáncer.

Otra sustancia de similar mecanismo de acción ensayada ha sido el interferón alfa, con respuestas similares a la anterior, favorecidas por factores como el tipo de tumor del que se trate (grado de agresividad), nefrectomía previa (se ha visto que la esperanza de vida media aumenta en un 50% en comparación con los que reciben sólo interferón<sup>50</sup>) o metástasis limitadas sólo a los pulmones. Como para conseguir una tasa de respuesta más o menos alta se necesita la administración de altas dosis, y esto es perjudicial por la gran incidencia de efectos secundarios, se han llevado a cabo estudios para definir estrategias que permitan disminuir la dosis y obtener una respuesta similar. Se comparó la respuesta de los pacientes tratados con una dosis alta de interleucina 2, una dosis alta de interferón alfa y la combinación de ambos fármacos a dosis más bajas, obteniéndose respuestas positivas (reducción de la metástasis) en el 17, el 15 y el 18,6% de los casos, respectivamente. No obstante, aunque la combinación de ambos fármacos produjo una mayor respuesta, se vio que el índice de toxicidad del tratamiento también era mayor, y además no se producía un aumento significativo en la esperanza de vida media<sup>51</sup>.

Recientemente se ha introducido en este tipo de ensayos otro agente inmunomodulador, la talidomida, con propiedades antiangiogénicas y que parece ser más potente que el interferón (IFN)  $\alpha$  o la IL-2. El ensayo de terapias combinadas, talidomida con IFN $\alpha$  o con IL-2 o con ambas y además 5-fluorouracilo (FUNIL), ha demostrado gran eficacia en numerosos ensayos clínicos realizados en pacientes en el estadio temprano de la enfermedad, en los que se observa que no progresó el tumor<sup>52</sup>.

No obstante, los bajos índices de respuesta obtenidos con los tratamientos actuales para la metástasis de RCC y el hecho de que la única vía de curación para el cáncer renal localizado sea la nefrectomía completa hacen necesaria la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas. Con el mayor conocimiento actual del proceso tumorigénico renal se abren nuevos caminos de investigación.

Las investigaciones actuales están encaminadas al descubrimiento de terapias más específicas contra el RCC que no presenten toxicidad. Dado que el poder antígenico del tumor renal ha sido demostrado con el uso de citocinas, se han llevado a cabo ensayos con terapias novedosas que tratan de inducir una respuesta más potente del sistema inmunitario contra el cáncer<sup>53</sup>. Así, Kugler et al.<sup>54</sup> desarrollaron una vacuna de híbridos de células tumorales-células dendríticas que, ensayada en 17 pacientes, tuvo resultados bastante esperanzadores: 4 de ellos tuvieron remisión completa del cáncer, en 2 remitió parcialmente, en otros 2 la enfermedad permaneció estable y en el resto no hubo respuesta significativa y la enfermedad siguió progresando. La ventaja de este tipo de terapia es que no presentó toxicidad.

Otra estrategia ensayada de tipo inmunoterapéutico ha sido el trasplante de células madre alógénico no ablativo en sangre periférica, que se realizó en 19 pacientes con metástasis renal, de los que la mitad presentó regresión de la enfermedad, y en 3 de ellos el cáncer remitió de forma completa<sup>55</sup>. No obstante, todavía no hay conclusiones definitivas acerca del uso de este tipo de terapias.

Otras investigaciones van encaminadas al uso de terapias inhibidoras de la angiogénesis para evitar la propagación del cáncer, pues los pacientes de RCC expresan gran cantidad de factores angiogénicos como VEGF, TGF $\beta_1$  o TGF $\alpha$ . El uso de anticuerpos que neutralizan la acción de estos factores ha demostrado inhibición de la progresión del tumor<sup>21,56</sup>. Asimismo, el uso de antagonistas del receptor de EGF también ha causado regresión del RCC en modelos animales<sup>57</sup>.

El desarrollo de terapias similares en humanos, junto con el desarrollo de terapias génicas que consiguieran reemplazar la función de VHL (causante de la mayoría de los ccRCC) o bloquear el oncogén c-MET (causante del carcinoma papilar de riñón), podría proporcionar grandes beneficios en la lucha contra esta enfermedad.

## Conclusión

Gracias a los últimos avances en técnicas citogenéticas y de biología molecular, se ha podido conocer muchas de las alteraciones celulares causantes de la tumorigénesis de los distintos tipos de cáncer renal. Ahora se conoce, por ejemplo, que la mayoría de los ccRCC se desarrollan en asociación con la inactivación de ambas copias del gen VHL o que el carcinoma papilar renal está ligado a la mutación o sobreexpresión del gen c-MET, y que alteraciones de un gen localizado en el cromosoma 17 podrían ser la causa del carcinoma de tipo cromofobo.

Asimismo, el examen histológico para conocer el tipo de tumor del que se trata y su estadio, relacionado con las alteraciones genéticas presentes, puede proporcionar una idea aproximada del pronóstico del paciente.

Los avances en el conocimiento de las vías implicadas en el desarrollo del RCC permiten a los investigadores la búsqueda de nuevas posibilidades terapéuticas menos tóxicas, más específicas y, por tanto, más eficaces que las existentes en la actualidad. De todos modos, aunque se conocen algunos marcadores relacionados con la patogénesis del cáncer, como VEGF, TGF $\alpha$  o TGF $\beta_1$ , entre otros, son necesarios más estudios para el descubrimiento de otros genes supresores de tumores/oncogenes implicados, definir sus interacciones con otros factores reguladores del ciclo celular y la secuencia en que se produce su desregulación y que define el fenotipo tumoral y su evolución clínica, para obtener terapias cada vez mejores y aplicables a cada caso.

Además, debido a la precocidad del desarrollo de metástasis de este tipo de cáncer, se hace de vital importancia la búsqueda de marcadores tempranos fácilmente detectables de daño tubular renal, pues se podría evitar el desarrollo del tumor a tiempo y aumentar así la esperanza de vida de las personas afectadas o con riesgo de padecer esta enfermedad.

## Bibliografía

- McLaughlin JK, Lipworth L. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. Semin Oncol. 2000;27:115-23.
- Kim HL, Seligson D, Liu X, Janzen N, Bui MH, Yu H, et al. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol. 2005;173:1496-501.
- Kashyap MK, Kumar A, Emelianenko N, Kashyap A, Kaushik R, Huang R, et al. Biochemical and molecular markers in renal cell carcinoma: an update and future prospects. Biomarkers. 2005;10:258-94.
- Ming Z, Mark A. Molecular markers for renal cell carcinoma: impact on diagnosis and treatment. Semin Urol Oncol. 2001;19:80-7.
- Skates S, Iliopoulos O. Molecular markers for early detection of renal carcinoma. Clin Cancer Res. 2004;10:S6296-301.
- Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma. Cancer. 1997;80:987-9.
- Kovacs G, Akhtar M, Beckwith B, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol. 1997;183:131-3.
- Amin M, Corless C, Renshaw A, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. Am J Surg Pathol. 1997;21:621-35.

9. Delahunt B, Eble J. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol.* 1997;10:537-44.
10. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ. Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer.* 2000;89:604-14.
11. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol.* 2005;173:1853-62.
12. Harmer M. *TNM Classification of malignant tumors.* 3rd ed. Geneva: International Union Against Cancer; 1978.
13. Philips JL, Ghadimi BM, Wangsa D, Padilla-Nash H, Worrell R, Hewitt S, et al. Molecular cytogenetic characterization of early and late renal cell carcinomas in Von Hippel-Lindau disease. *Genes Chromosomes Cancer.* 2001;31:1-9.
14. Ried T, Schrock E, Ning Y, Wienberg J. Chromosome painting: a useful art. *Hum Mol Genet.* 1998;7:1619-26.
15. Yang ZQ, Yoshida MA, Fukuda Y, Kurihara N, Nakamura Y, Inazawa J. Molecular cytogenetic analysis of 17 renal cancer cell lines: increased copy number at 5q31-33 in cell lines from nonpapillary carcinomas. *Jpn J Cancer Res.* 2000;91:156-63.
16. Min-Han T, Craig GR, Jeffrey TC, Jonathon AD, Thomas JM, Ximing Y, et al. Gene expression profiling of renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6315S-21S.
17. Moch H, Presti JC, Sauter G, Buchholz N, Jordan P, Mihatsch MJ, et al. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization are associated with clinical outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1996;56:27-30.
18. Reutzel D, Mende M, Naumann S, Storkel S, Brenner W, Zabel B, et al. Genomic imbalances in 61 renal cancers from the proximal tubules detected by comparative genomic hybridization. *Cytogenetic Cell Genet.* 2001;93:221-7.
19. Latif F, Tory K, Gnarrar J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the Von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science.* 1993;260:1317-20.
20. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10:S6290-5.
21. Ananth S, Knebelmann B, Gruning W, Dhanabal M, Walz G, Stillman IE, et al. Transforming growth factor beta 1 is a target for the von Hippel-Lindau tumor suppressor and a critical growth factor for clear cell renal carcinoma. *Cancer Res.* 1999;59:2210-6.
22. Gnarrar JR, Zhou S, Merrill MJ, Wagner JR, Krumm A, Papavassiliou E, et al. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:10589-94.
23. Knebelmann B, Ananth S, Cohen HT. Transforming growth factor alpha is a target for the von Hippel-Lindau tumor supresor. *Cancer Res.* 1998;58:226-31.
24. Wiesener MS, Munchenhausen PM, Berger I, Morgan NV, Roigas J, Schwiertz A, et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha in clear cell renal carcinoma. *Cancer Res.* 2001;61:5215-22.
25. Pack SD, Zbar B, Park E, Ault DO, Humphrey JS, Pham T, et al. Constitutional von Hippel-Lindau (VHL) gene deletions detected in VHL families by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res.* 1999;59:5560-4.
26. Kanayama H, Lui WO, Takahashi M, Naroda T, Kedra D, Wong FK, et al. Association of a novel constitutional translocation t(1q;3q) with familial renal cell carcinoma. *J Med Genet.* 2001;38:165-70.
27. Brauch H, Weinich G, Brieger J, Glavac D, Rodl H, Eichinger M, et al. VHL alterations in human clear cell renal cell carcinoma: association with advanced tumor stage and a novel hot spot mutation. *Cancer Res.* 2000;60:1942-8.
28. Herman JG, Latif F, Weng Y, Lerman MI, Zbar B, Liu S, et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:9700-4.
29. Van Poppel R, Nilsson S, Algaba F, Bergerheim U, Dal Cin P, Fleming S, et al. Pre-cancerous lesions in the kidney. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000;205:136-65.
30. Mizutani Y, Bonavida B, Fukumoto M, Yoshida O. Enhanced susceptibility of c-myc antisense oligonucleotide-treated human renal cell carcinoma cells to lysis by peripheral blood lymphocytes. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol.* 1995;17:78-87.
31. Pammer J, Exner M, Regele H, Haitel A, Weninger W, Horvat R, et al. Expression of bcl-2, bcl-x, bax and bak in renal parenchyma, oncocytomas and renal cell carcinomas. *Pathol Res Pract.* 1998;194:837-45.
32. Slaton JW, Inoue K, Perrotte P, El-Naggar AK, Swanson DA, Fidler IJ, et al. Expression levels of genes that regulate metastasis and angiogenesis correlate with advanced pathological stage of renal cell carcinoma. *Am J Pathol.* 2001;158:735-43.
33. Vilá MR, Kaplan GG, Feigelstock D, Nadal M, Morote J, Porta R, et al. Hepatitis A virus receptor blocks cell differentiation and is overexpressed in clear cell renal cell carcinoma. *Kidney Int.* 2004;65:1-13.
34. Kovacs G, Fuzesi L, Emanuel A, Kung HF. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 1991;3:249-55.
35. Fischer J, Palmedo G, Von Knobloch R, Bugert P, Prayer-Galetti T, Pagano F, et al. Duplication and overexpression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours. *Oncogene.* 1998;17:733-9.
36. Atabay N, Gao Y, Yao ZJ, Breckenridge D, Soon L, Soriano JV, et al. Potent blockade of hepatocyte growth factor-stimulated cell motility, matrix invasion and branching morphogenesis by antagonists of Grb2 src homology 2 domain interactions. *J Biol Chem.* 2001;276:14308-14.
37. Schmidt L, Junker K, Nakaigawa N, Kinjerski T, Weirich G, Miller M, et al. Novel mutations of the MET protooncogene in papillary renal carcinomas. *Oncogene.* 1999;18:2343-50.
38. Glukhova L, Lavialle C, Fauvet D, Chudoba I, Danglot G, Angevin E, et al. Mapping of the 7q31 subregion common to the small chromosome 7 derivatives from two sporadic papillary renal cell carcinomas: increased copy number and overexpression of the MET proto-oncogene. *Oncogene.* 2000;19:754-61.
39. Consortium TML Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet.* 2002;30:306-10.
40. Jiang F, Richter J, Schraml P. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histologic subtypes. *Am J Pathol.* 1998;153:1467-73.
41. Paradis V, Lagha NB, Zeimoura L, Blanchet P, Eschwege P, Ba N, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinomas. *Virchows Arch.* 2000;436:351-6.
42. Speicher MR, Schoell B, Du Manoir S, Schrock E, Ried T, Cremer T, et al. Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17 and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol.* 1994;145:356-64.
43. Dijkhuizen T, Van den Berg E, Storkel S, De Jong B. Chromosome changes in a metastasis of a chromophobe renal cell tumor. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998;105:86-9.
44. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, Matrosova V, Glenn G, Turner ML, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell.* 2002;2:157-64.
45. Welter C, Kovacs G, Seitz G, Blin N. Alteration of mitochondrial DNA in human oncocytomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1989;1:79-82.
46. Presti J, Moch H, Reuter V. Chromosome 1 and 14 loss in renal oncocytomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1996;17:199-204.
47. Bissig H, Richter J, Desper R, Meier V, Schraml P, Schaffter AA, et al. Evaluation of the clonal relationship between primary and metastatic renal cell carcinoma by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol.* 1999;155:267-74.
48. Moch H, Presti JC Jr, Sauter G, Buchholz N, Jordan P, Mihatsch MJ, et al. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization are associated with clinical outcome in renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1996;56:27-30.
49. Jiang F, Moch H, Richter J, Egenter C, Gasser T, Bubendorf L, et al. Comparative genomic hybridization reveals frequent chromosome 13q and 4q losses in renal cell carcinomas with sarcomatoid transformation. *J Pathol.* 1998;185:382-8.
50. Yonover PM, Flanigan RC. Should radical nephrectomy be performed in the face of surgically incurable disease? *Curr Opin Urol.* 2000;10:429-34.
51. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *Groupe Français d'Immunothérapie. N Engl J Med.* 1998;338:1272-8.
52. Amato RJ. Renal cell carcinoma: review of novel single-agent therapeutics and combination regimens. *Ann Oncol.* 2005;16:7-15.
53. Avigan D. Dendritic cell-tumor fusion vaccines for renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6347S-52S.
54. Kugler A, Stuhler G, Walden P, Zoller G, Zobylwalski A, Brossart P, et al. Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nat Med.* 2000;6:332-6.
55. Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrump D, Leitman S, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem cell transplantation. *N Engl J Med.* 2000;343:750-8.
56. Rini BI. VEGF-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *Oncologist.* 2005;10:191-7.
57. Prewett M, Rothman M, Waksal H, Feldman M, Bander NH, Hicklin DJ. Mouse-human chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits the growth of human renal cell carcinoma xenografts in nude mice. *Clin Cancer Res.* 1998;4:2957-66.