



Actualización en cáncer renal

B. Martínez-Amores Martínez^a, M. Durán Poveda^{b,d}, M. Sánchez Encinas^c
y R. Molina Villaverde^e

Servicios de ^aOncología Médica, ^bCirugía General y del Aparato Digestivo y ^cUrología. Hospital Rey Juan Carlos. Móstoles. Madrid. España. ^dÁrea de Cirugía. Departamento de Medicina y Cirugía. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón. Madrid. España. ^eServicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Unidad Asociada I+D al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (Centro Nacional de Biotecnología). Madrid. España. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Cáncer renal
- Células claras
- Hematuria
- VHL
- HIF 1 alfa
- Grado nuclear Furhman

Keywords:

- Renal cancer
- Clear cells
- Hematuria
- VHL
- HIF 1 alpha
- Furhman nuclear grade

Resumen

El cáncer de células renales supone el 3-5% de las neoplasias en adultos. Existen diferentes subtipos histológicos, siendo la entidad más frecuente el carcinoma renal de células claras. Diversos factores de riesgo adquiridos como el tabaco o el sobrepeso están identificados; además existe una predisposición hereditaria en forma de 4 síndromes genéticos conocidos. Se trata de un tumor mayoritariamente silente y de diagnóstico casual en pruebas de imagen, ya que las manifestaciones clínicas suelen indicar una fase avanzada de la enfermedad. La nefrectomía total o parcial es, hoy en día, el único tratamiento curativo del cáncer renal. Los principales factores pronósticos son la estadificación tumoral por TNM y el grado nuclear de Furhman. En los últimos años, importantes avances en biología molecular nos permiten conocer qué vías moleculares están alteradas en este tumor, y diseñar fármacos dirigidos contra proteínas anormalmente expresadas en dichas vías que han logrado un importante avance en supervivencia para pacientes metastásicos.

Abstract

Update in renal cancer

Renal cell cancer accounts for 3-5% of cancers in adults. There are different histological subtypes of neoplasm in adults. The most frequent entity is clear cell renal cancer. Different acquired risk factors as smoking or overweightness are identified. There is also a hereditary predisposition in form of 4 known genetic syndromes. This is mostly a silent tumor whose diagnosis is casually found in imaging tests since the clinical manifestations generally indicate advanced phase of the disease. Total or partial nephrectomy is currently the only curative treatment of renal cancer. Principal prognostic factors are tumor staging by TNM and Furhman nuclear grade. In recent years, very important advances in molecular biology have allowed us to know which molecular pathways are altered in this tumor and to design drugs against abnormally expressed proteins in said pathways that have meant an important advance in survival for metastatic patients.

Introducción

Los tumores renales suponen el 3-5% de todas las neoplasias en adultos. Su incidencia anual es de 12 casos nuevos por cada 100.000 habitantes en Europa. Es la lesión sólida más frecuente del riñón, representando la tercera causa de muerte por una neoplasia genitourinaria y la décima por cualquier origen tumoral.

Es discretamente más frecuente en el varón que en la mujer (1.5:1), siendo la máxima incidencia de presentación entre la quinta y séptima décadas de la vida.

Esta incidencia ha ido aumentando a lo largo de los últimos 30 años en la población occidental, probablemente por la mejoría de las técnicas de diagnóstico por la imagen y su uso extendido en la población, pero también por factores adicionales ambientales exógenos que marcan la variabilidad incidental existente entre diferentes áreas mundiales¹.

A pesar de los avances en la detección, un 30% comienzan como enfermedad metastásica y, aproximadamente, otro 30% de los pacientes con enfermedad localizada en el momento del diagnóstico desarrollarán metástasis tras la nefrectomía.

Histología

Se denominan carcinomas de células renales (CCR) a los tumores malignos que se originan en el riñón a partir de las células epiteliales de los túbulos renales.

Según la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), los CCR se clasifican como sigue:

Carcinoma de células renales de células claras (adenocarcinoma renal o tumor de Grawitz)

Es el más frecuente, representando aproximadamente el 70-80% de los casos. Se le llama de células claras por el predominio de estas células. Suele ser un tumor único, localizado en la corteza, de coloración amarillenta y con frecuentes fenómenos necróticos o hemorrágicos. Frecuentemente está rodeado por una pseudocápsula fibrosa que tiende a abombar la superficie renal. Se subdivide en carcinoma de células granulares o CCR quístico multilocular.

Carcinoma de células renales papilar

Representa el 7-15% de los casos y viene definido por su arquitectura papilar o túbulo-papilar. Suelen estar bien delimitados y situados en la corteza renal, y con mayor frecuencia pueden ser múltiples y/o bilaterales. Se identifican 2 variantes, el tipo I y el tipo II, con diferente patrón microscópico.

Carcinoma de células renales cromóforo

Se trata de tumores sólidos y bien delimitados de color rosa o marrónáceo. No son frecuentes las áreas de necrosis y hemorragia, y tienen mejor pronóstico que los dos previos.

Carcinoma de células renales de los conductos colectores

Es un tumor raro que representa menos del 1% de todos los casos, derivado de las células de los conductos colectores de la médula renal. El pronóstico de esta variedad es malo, produciendo frecuentes metástasis y transformación hacia sarcoma.

Carcinoma de células renales inclasificable

Se incluyen tumores que no pueden ser clasificados en los grupos precedentes, una vez descartada la posibilidad de metástasis renal de otro primario.

Biología molecular

Avances en los últimos años de la biología molecular del carcinoma renal han permitido identificar algunas vías de señalización que tienen un papel primordial en la progresión de estos tumores, y que podrían ser inhibidas por fármacos dirigidos.

La vía más importante es la relacionada con el gen *VHL*. Se trata de un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 3, y que se encuentra inactivado en el 80% de los tumores renales de células claras por delección, mutación o metilación, y en todos los casos de síndrome genético del mismo nombre por mutación en línea germinal.

En condiciones de bajo oxígeno celular o hipoxia, la proteína celular HIF 1 alfa² (factor inducible por la hipoxia) actúa sobre el ADN (se trata por tanto de un factor de transcripción nuclear) activando la expresión de genes como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) encargados de la formación de vasos en el microambiente celular para nutrir y oxigenar las células (angiogénesis), revirtiendo de esta forma la hipoxia³ y permitiendo la supervivencia celular.

Cuando los niveles de oxígeno celular son normales (normoxia) HIF 1 alfa debe ser degradado para impedir que interaccione con el ADN. La proteína VHL codificada por el gen del mismo nombre es la encargada de degradar, en condiciones normales de oxígeno celular, el HIF 1 alfa mediante marcaje por ubiquitinización y eliminación a través del proteosoma. Cuando el gen que codifica esta proteína está mutado o silenciado, la proteína VHL no funciona correctamente y no degrada HIF 1 alfa, incluso en condiciones de normoxia, por lo que la interacción con el ADN es permanente y se sobreexpresan los genes relacionados con neoformación de vasos tumorales de una manera anómala (fig. 1). Este evento molecular es característico de los tumores renales, y constituye la base de diseño de fármacos dirigidos a inactivar esta vía para controlar la progresión tumoral (antiangiogénicos).

Sin embargo, HIF 1 alfa no sólo está regulado por VHL, sino que existen otras vías implicadas. La proteína mTOR intracelular estimulada por la unión de factores de crecimiento a receptores de membrana de la célula tumoral puede aumentar los niveles de HIF 1 alfa, independientemente del gen *VHL*. Un regulador negativo de esta vía, PTEN, que detiene la activación de mTOR suele estar ausente en una

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3808961>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3808961>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)