

Ataxia cerebelosa como primera manifestación clínica de carcinoma renal metastásico, reporte de caso y revisión del tema

Cerebellar Ataxia as the First Manifestation of Metastatic Renal Cell Carcinoma, case report and literature review

Karla Escalona Navarro^{1, 2}, Diana Laura Granados Espinosa^{1, 2}, Roberto Emmanuel Aguilar Gómez^{1, 2}, Nancy Anahí Albarrán Mendoza^{1, 2}, Juan Carlos Islas Reséndiz^{2, 3}, Humberto Ángel Rodríguez Muñoz^{1, 2}, Karla Paulina Sandoval Mosqueda^{1, 2}, José Juan Soria García^{1, 2}

1. Medicina Interna, Hospital General Regional No. 72, Instituto Mexicano del Seguro Social. Estado de México, México.
2. Residencia de Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.
3. Medicina Interna, Hospital General de Zona No. 48, Instituto Mexicano del Seguro Social. Estado de México, México.



Recibido: 12 de diciembre de 2022.

Aceptado: 20 de febrero de 2023.

Publicado: 30 de agosto de 2023.

ART-RC-71-01

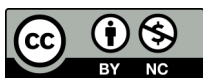
DOI: 10.5281/zenodo.8293524

Autor(a) responsable de la correspondencia

Diana Laura Granados Espinosa

dnlrge@gmail.com

Av. Gustavo Baz Prada 72, Centro Industrial Tlalnepantla, C.P. 54030, Tlalnepantla de Baz. Estado de México, México.



Este artículo se distribuye bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

© Escalona K, Granados DL, Aguilar RE, Albarrán NA, Islas JC, Rodríguez HA, et al. Ataxia cerebelosa como primera manifestación clínica de carcinoma renal metastásico, reporte de caso y revisión del tema. Rev Cadena Cereb. 2023; 7(1): 65-71. <https://www.cadenadecerebros.com/articulo/art-rc-71-01>

RESUMEN

La ataxia cerebelosa comprende un espectro de trastornos neurológicos del movimiento que afectan el equilibrio, la marcha, el control oculomotor, la cognición y el afecto. Cuando se presenta en agudo suele ser adquirido; las principales causas son vasculares, infecciosas, paraneoplásicas y estructurales. Los carcinomas de células renales (CCR) son un grupo de neoplasias malignas derivadas de la nefrona, los 3 subtipos principales son células claras, papilar y cromóforo; los sitios más comunes de metástasis son pulmón, ganglios linfáticos, hueso e hígado; a nivel cerebral se ha documentado entre el 3 y 8%, con una mediana de supervivencia < 18 meses. La terapia del CCR se guía por la extensión de la enfermedad. El tratamiento quirúrgico está indicado en la enfermedad limitada, la mayoría de los pacientes requerirán terapia sistémica, la cual consiste en agentes inhibidores de cinasas de tirosina e inhibidores de la mTOR. Presentamos el caso de un paciente masculino de la séptima década de la vida con carcinoma renal con ataxia cerebelosa como primera manifestación.

Palabras clave: ataxia cerebelosa; carcinoma células renales; células claras; metástasis cerebral; inhibidores tirosin cinasa; sunitinib.

ABSTRACT

Cerebellar ataxia includes a spectrum of neurological movement disorders affecting balance, gait, oculomotor control, cognition and affection. When it presents suddenly it is usually acquired; the main causes are CVD, infectious, paraneoplastic and structural. Renal cell carcinomas (RCC) are a group of malignant neoplasms derived from the nephron, the 3 main subtypes are clear cell, papillary and chromophobe; the most usual sites of metastasis are lung, lymph nodes, bone and liver; at the brain level, it has been documented between 3 and 8%, with a median survival < 18 months. The therapy of CRC is guided by the extent of the disease. Surgical treatment is indicated in limited disease; most patients will require systemic therapy, which consists of tyrosine kinase inhibitor agents and mTOR inhibitors. We will be sharing the case of a male patient in the seventh decade of life with metastatic renal carcinoma that had cerebellar ataxia as the first manifestation.

Keywords: cerebellar ataxia; renal cell carcinoma; clear cells; brain metastasis; tyrosine kinase inhibitors; sunitinib.

INTRODUCCIÓN

La ataxia cerebelosa es un término que comprende un amplio espectro de trastornos neurológicos del movimiento, los cuales pueden afectar el equilibrio, la marcha, el control oculomotor, así como la cognición y el afecto. Puede ser causada por alteraciones en varias partes del sistema nervioso, siendo el más representativo el cerebelo, sin embargo, también puede deberse a alteraciones en tronco encefálico, médula espinal y nervios periféricos¹.

Los síndromes cerebelosos agudos suelen ser adquiridos, no genéticos y, a menudo, una emergencia neurológica. Al ser un padecimiento amplio y variable se desconoce la incidencia exacta. Las principales causas que deben investigarse son: accidente cerebrovascular, enfermedades infecciosas, tóxicas, inmunomediadas, paraneoplásicas, por deficiencia de vitaminas, estructurales y metabólicas².

En cuanto a las causas estructurales que pueden causar ataxia cerebelosa los tumores cerebrales primarios más comunes en esta localización son meningiomas y gliomas, así como tumores metastásicos secundarios a melanoma, cáncer de mama y pulmón, y en menor medida, se han descrito asociados a metástasis de cáncer renal.

Del total de metástasis intracraneales, alrededor del 10% tienen una diseminación renal en el curso de la enfermedad generalizada, siendo la presentación aislada un hecho poco usual³, como en el caso informado en este artículo.

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES Y SUBTIPOS

Los carcinomas de células renales (CCR) comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias malignas derivadas de la nefrona. Hay más de 12 variantes histológicas, no obstante, se clasifica en tres subtipos histológicos principales: de células claras, papilar y cromóforo, siendo el carcinoma de células claras el más común con una frecuencia de 75% al 85%. Según el tipo histológico varían ampliamente en sus características genéticas, patológicas y clínicas, así como el patrón de propagación de la enfermedad en pacientes con CCR metastásico. Los sitios más comunes de metástasis en carcinoma de células claras son pulmón, ganglios linfáticos, hueso e hígado. La metástasis cerebral ha sido documentada entre el 3 y 8% siendo más frecuente en la variante células claras. Las metástasis en hígado, cerebro y pleura fueron asociadas con la mediana de tiempo de supervivencia global más corta (<18 meses)⁴. La supervivencia específica de la enfermedad es peor con carcinoma de células renales de células claras, ya que, tiende a ser descubierto en una etapa más avanzada⁵.

Epidemiología

El CCR representa 3% de todos los cánceres en adultos, con una incidencia de 4/100,000 a nivel mundial. Se reportan incidencias más altas en Europa. Es más común en hombres y en raza negra. La edad de diagnóstico oscila entre 40 a 69 años en el 80% de los pacientes. Aproximadamente la mitad de éstos presentarán enfermedad metastásica. La supervivencia general a 5 años en EUA es del 92.6% pero disminuye al 66.7% con enfermedad regional y el 11.7% en metástasis a distancia⁵.

El CCR tiene un potencial metastásico generalizado, incluso después de la nefrectomía curativa³, se ha reportado que del 24% al 50% de los pacientes con CCR localizado progresan a metástasis después del tratamiento quirúrgico⁶; éstas pueden ser sincrónicas en un tercio de los pacientes y metacrónicas en dos tercios de los pacientes. La mediana de intervalo de tiempo de aparición son 39 meses (con un rango de 4 a 300 meses)⁷. Afecta a más de 400,000 pacientes en todo el mundo, y aproximadamente la mitad de estos presentarán enfermedad metastásica⁸.

Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo, el tabaquismo es el componente independiente más importante, observándose en los fumadores una incidencia 2 a 3 veces mayor. El aumento del IMC también es un factor de riesgo independiente con una razón de riesgo de 1.8 en pacientes con IMC > 35 kg/m². La exposición ocupacional al tricloroetileno, frecuente en mecánicos, tintoreros, procesadores de aceite, fabricantes de cloruro de polivinilo y productores de tabaco con bajo contenido de nicotina. Se ha descrito asociación entre enfermedad renal crónica avanzada, enfermedad quística renal adquirida y carcinoma renal⁵.

En un estudio de cohorte realizado en 2021 se evidenció que los mexicanoamericanos, tenían el doble de probabilidad de aparición temprana (OR 2.21; IC del 95 %, 1.88-2.59) en comparación con los pacientes blancos no hispanos. También se documentó mayor frecuencia el subtipo de células claras en esta población⁹.

Etiología

Hay 10 síndromes familiares que confieren mayor riesgo de desarrollar CCR. El más común de estos es la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) que conduce al desarrollo de CCR a través de la activación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)⁵. La variante histológica de células claras está caracterizada por alteraciones del gen VHL posterior activación de la vía del factor inducible por hipoxia, así como la cromatina de remodelación BAP1, PBRM1 y SETD2⁸.

El producto del gen VHL funciona como gen supresor de tumores al modificar la respuesta celular a la hipoxia a través de la regulación del factor inducible por hipoxia subunidad α (HIF α). Ha sido implicado en las formas genética y esporádica de la variante células claras, genéticamente se encuentra en el cromosoma 3p25. La presencia de un alelo VHL heredado, inactivado o eliminado, a través de la herencia heterocigótica se asocia con una acumulación de por vida¹⁰.

Se cree que la formación de tumores está relacionada con la combinación de varios factores de crecimiento y angiogénicos producidos en una manera no regulada en el marco de la deficiencia de proteína VHL. Los tumores esporádicos son de mayor grado y con más probabilidades de metástasis¹⁰.

Las metástasis sincrónicas son más frecuentes en CCR de células claras con diferenciación sarcomatoide. Para ayudar a la distinción histopatológica de una neoplasia cerebral primaria y metástasis cerebrales existen diversos marcadores de inmunohistoquímica que incluyen las proteínas SST2Ra, PAX8, CAIX, e inhibina; no obstante, no están disponibles en todos los centros⁷.

Clínica

El CCR es clínicamente asintomático durante un largo periodo de tiempo, solo el 10% de los pacientes manifiestan la tríada clásica de hematuria, dolor en flanco y masa palpable, y suele presentarse en estadios avanzados. Otros signos y síntomas inespecíficos incluyen pérdida de peso, hipertensión, sudores nocturnos, malestar general y, en hombres, un nuevo inicio de un varicocele⁵.

Los procesos tumorales pueden, ocasionalmente, mostrar su primera manifestación con una sintomatología neurológica, que puede ser debida a invasión local, metástasis o de tipo paraneoplásico. La mayoría de los pacientes manifiestan síntomas focales deficitarios, trastornos neuropsiquiátricos, crisis convulsivas o mareos y cefalea por hipertensión intracraneal³. En un reporte observacional en el que incluyeron 34 pacientes con metástasis a cerebro, se describieron dentro de la sintomatología más común cefalea, ataxia y confusión. Los déficits motores estuvieron presentes en 19 de 34 (56%) pacientes, los déficits sensoriales en 12 pacientes, afasia en 6 pacientes, discapacidad visual en 12 pacientes, ataxia cerebelosa en 3 pacientes y trastorno del lóbulo frontal en 3 pacientes⁶.

Diagnóstico

El método preferido de obtención de imágenes es la tomografía computarizada (TAC) renal de corte fino con contraste, en donde se puede evidenciar una tumoración sólida (**Figura 1**). La tomografía computarizada por emisión de positrones ayuda a determinar enfermedad metastásica o progresión de la enfermedad. El método definitivo es mediante biopsia renal, sin embargo, las condiciones comórbidas que aumentan el riesgo de una intervención quirúrgica han limitado este procedimiento⁵. La biopsia renal se debe considerar siempre que la masa se considere infecciosa, metastásica, hematológica o inflamatoria; donde se prefiere biopsia por punción con aguja gruesa sobre el aspirado con aguja fina¹¹. Actualmente la biopsia percutánea proporciona un método mínimamente invasivo con <5% de complicaciones, diagnóstico con un rendimien-

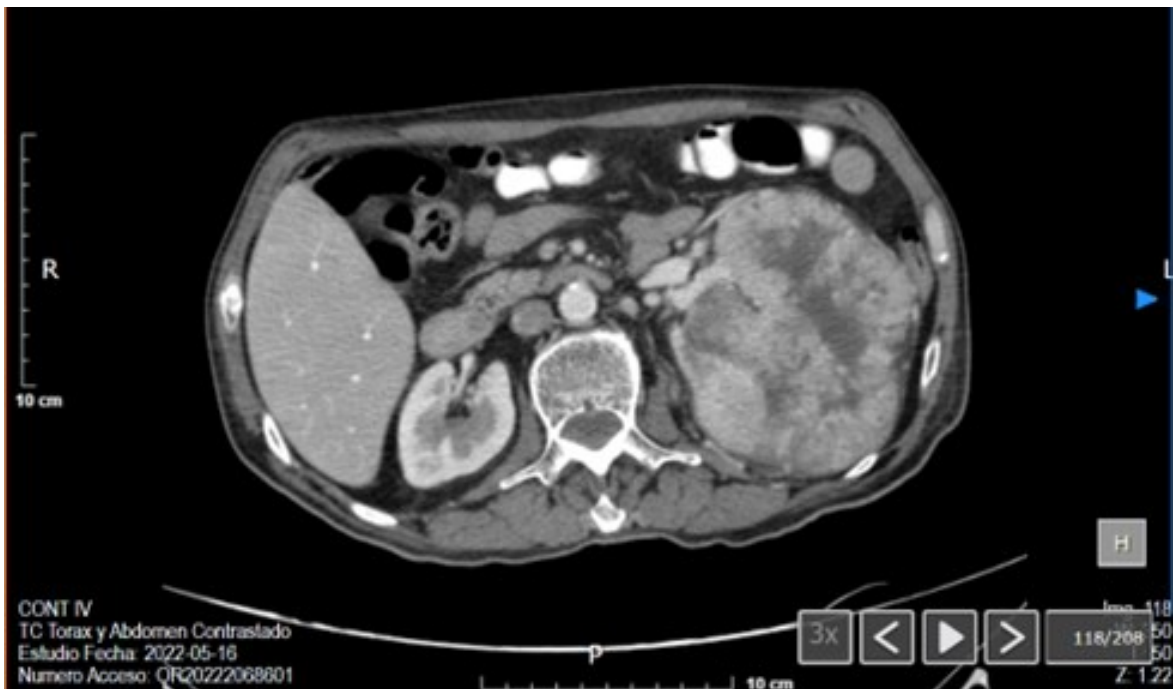


Figura 1. TAC de abdomeno contrastado en la que se observa riñón izquierdo con presencia de tumoración de bordes irregulares mal definidos de contenido heterogéneo con zonas irregulares en su interior así como litos en ambos senos renales glándulas suprarrenales sin alteración en densidad y morfología.

to >90% y riesgo de diseminación de células malignas extremadamente bajo. Este método nos permite diferenciar entre tumores benignos y malignos, así como, conocer el tipo histológico y estratificar el riesgo de malignidad⁵.

El diagnóstico de metástasis cerebral se lleva a cabo por exclusión, inicialmente la sospecha clínica al ser un paciente con antecedente de carcinoma renal; la TAC de encéfalo informa de las características de la lesión, pero no existen patrones radiográficos patognomónicos sobre la naturaleza neoplásica de las mismas, por lo que su confirmación se impone mediante biopsia o examen histológico de la pieza de exéresis³. En la **Figura 2** se muestra la TAC de encéfalo del caso motivo de este artículo.

En un reporte observacional se encontró mediante resonancia magnética, un tumor solitario, de tamaño promedio de 2.3 cm (rango: 0.3 a 5.5 cm), bien circunscrito, con realce de la lesión en el 53% y lesiones multifocales en el 47% de los pacientes; la distribución regional fue en lóbulo frontal (27%), parietal (27%), temporal (18%), cerebelo (9%), occipital (3%), pontina (3%), pineal (3%), ganglios basales (3%) y área periventricular (6%). Los pacientes presentaron hemorragia intratumoral espontánea y el 29% edema peritumoral⁶.

Histopatología

El carcinoma de células claras muestra una histología altamente característica. Se observa un citoplasma amplio y claro con una membrana citoplásmica bien delimitada; así como núcleos redondos basófilos y cromatina cerrada¹² (**Figura 3**).

El núcleo puede mostrar morfologías variables y dependiendo de su morfología, de sus irregularidades y de la presencia de nucleolo, se ha establecido el sistema de Furhman para determinar el grado. El estroma contiene una red capilar muy prominente y típica. Las zonas centrales del tumor pueden mostrar áreas cicatriciales, esclerosis o edema¹².

Estadificación

Los factores determinantes para un pronóstico de supervivencia de ≥ 5 años son el grado del tumor, extensión local, afectación de ganglios regionales y evidencia metastásica en el diagnóstico. Según el estadio I, II, III y IV, las tasas de supervivencia a cinco años son de 96%, 82%, 64% y 23%, respectivamente¹³.

Tratamiento

La terapia se guía por la extensión de la enfermedad. Pacientes con CCR primario, con tumor potencialmente resecable y un sitio metastásico aislado, está indicado la nefrectomía o la metastasectomía, pese a que la mayoría de los pacientes requerirán una terapia sistémica, a pesar de estar asociada con una carga alta de toxicidad. El tratamiento sistémico ha pasado por varias fases. Los primeros fármacos utilizados fueron interferón alfa e interleucina 2, posteriormente los agentes inhibidores de cinasas de tirosina (ITK) e inmunoterapias¹³.



Figura 2. TAC de Cráneo con contraste en donde se observa tumoración de hemisferio cerebeloso izquierdo a considerar origen glial *versus* metástasis.

Sunitinib (un ITK), fue el principal agente terapéutico estándar, no obstante, se encontró que la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia en 6–15 meses⁶; un estudio de fase 3 S-TRAC y otros 2 grandes estudios sobre los ITK no lograron demostrar beneficio, por lo tanto, su papel permanece controvertido⁵ y una mayor comprensión de su acción es necesaria para la mejora de la terapéutica.

En el CCR de células claras el descubrimiento de la dependencia de la vía VEGF condujo al desarrollo clínico y aprobación de una serie de inhibidores de esta vía, incluidos sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib y bevacizumab. El descubrimiento de alteraciones en la vía mecanicista de la diana de la rapamicina (mTOR), concluyó en la aprobación de la FDA de los inhibidores de la mTOR, como temsirolimus y everolimus⁵.

El estudio CLEAR demostró una mejora en la supervivencia libre de progresión, la supervivencia general y una respuesta objetiva de la combinación de lenvatinib más pembrolizumab sobre sunitinib; por lo que actualmente es la terapia de primera línea¹⁴.

El tratamiento de segunda línea incluye otro inhibidor de la tirosina quinasa, con nivolumab y everolimus para pacientes que experimentan progresión de la enfermedad a pesar de la primera línea⁵.

Indicadores de mal pronóstico

El indicador más significativo del pronóstico se basa en la estadificación patológica; pacientes con cáncer en etapa I o II en el momento del diagnóstico tiene tasa de supervivencia a 5 años del 80% al 90%⁵.

Estos incluyen: puntajes de estado funcional bajos (Karnofsky < 80%), escala de desempeño, escala de estado funcional, niveles altos de deshidrogenasa láctica sérica (>1.5 veces el límite superior normal), hemoglobina baja (<1 año entre el diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento sistémico)¹³, calcio sérico alto y comorbilidades asociadas como diabetes.

DISCUSIÓN

La ataxia cerebelosa es un trastorno del movimiento que puede afectar el equilibrio y la marcha, el movimiento de las extremidades, el control oculomotor, así como la cognición y el afecto. Involucran múltiples órganos y tienen diferentes etiologías y presentaciones. En la ataxia aguda después a la par de descartar las causas como EVC, infecciosas, tóxicas, e inmunomediada se debe tomar en cuenta las causas estructurales en las que se ven involucrada la neoplásica¹. Los procesos tumorales pueden ocasionalmente mostrar su primera manifestación con una sintomatología neurológica, que puede ser debida a invasión local, metástasis, o del denominado tipo paraneoplásico. Un 11 % de las metástasis de los carcinomas de células renales tienen su asiento en el sistema nervioso central. Es frecuente que en estos pacientes se observa un comportamiento asincrónico, con la incidencia más alta dentro de los 3 años después de la nefrectomía inicial y hasta en un 10% las manifestaciones de las metástasis anteceden a las del tumor primario^{3,6}.

Se realizó un estudio que identificó las características clínicas, histológicas y de imagen donde se reporta lesiones multifocales en 47% de los pacientes con un tamaño medio de 2.3 cm y distribución anatómica más frecuente en lóbulo frontal en el 27% de los casos. Sin embargo, las metástasis cerebrales sincrónicas que se reportaron en un tercio de los pacientes se evidencia una masa solitaria localizada en el lóbulo frontal, temporal o parietal. En cuanto al grado histológico más frecuente según OMS/ISUP fue grado 3 (71%) ó 4 (26%), lo cual corresponde a la descripción de nuestro paciente. Para ayudar a la distinción histopatológica de primaria y neoplasias metastásicas de células claras que afectan al cerebro, un panel inmunohistoquímico que incluye SSTR2a, PAX8, CAIX, e inhibina sería el gold standard para el diagnóstico, la cual no se realizó en nuestro paciente por falta de disponibilidad, sin embargo, cumplía con el resto de características necesarias para el diagnóstico⁶.

El tratamiento en el paciente motivo de este artículo se inició a disponibilidad de nuestro medio con un ITK a pesar de que las

pautas actuales orientan a iniciar con un tratamiento de combinación de doblete basadas en inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) basado en la fisiopatología caracterizada por la pérdida del gen VH que conduce a un aumento de la angiogénesis. Múltiples fármacos han sido estudiados para evaluar la terapia basada en doblete. En 2021 se presentó un ensayo clínico aleatorizado en un seguimiento a 18.1 meses que incluyó 651 pacientes donde se evaluó la eficacia y seguridad de nivolumab más cabozantinib en comparación con los de sunitinib en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado no tratado previamente. Se reportó la supervivencia a los 12 meses fue del 85.7 % (IC del 95%, 81.3 a 89.1) con nivolumab más cabozantinib y 75.6% (IC 95%, 70.5 a 80.0) con sunitinib (razón de riesgo de muerte 0.60; IC 98.89%, 0.40 a 0.89; $p=0.001$). Sin diferencia significativa en los eventos adversos reportados. El pronóstico del paciente es malo por el estadio en el que se encontró la enfermedad, con una probabilidad de supervivencia del 76.5% a 18 meses con la monoterapia con sunitinib^{14,15}.

En conclusión, una sintomatología neurológica progresiva puede ser la primera manifestación de una neoplasia oculta. La ataxia cerebelosa es una consecuencia de una extensa gama de enfermedades diversas, en las que no se deben de dejar fuera las anomalías estructurales asociadas, entre las que puede encontrarse el carcinoma renal con una presentación metastásica. Como se comentó, el caso que presentamos fue una manifestación atípica de ataxia cerebelosa, asociado a una probable metástasis cerebral y pulmonar, secundario a un carcinoma renal de células claras, sincrónico; que por la manera de presentación se asocia a un empeoramiento del pronóstico, a pesar de esto, el paciente no manifestó algún otro dato que agrave su desenlace; pese a todo, fue egresado del servicio, con seguimiento por externo para continuar y evaluar tolerancia a la terapia sistémica.

REFERENCIAS

1. Marsden JF. Cerebellar ataxia. *Handb Clin Neurol*. 2018; 159: 261-281. DOI: [10.1016/B978-0-444-63916-5.00017-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63916-5.00017-3)
2. Pedroso JL, Vale TC, Braga-Neto P, Dutra LA, França MC, Teive HAG, et al. Acute cerebellar ataxia: differential diagnosis and clinical approach. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019; 77(3): 184-193. DOI: [10.1590/0004-282X20190020](https://doi.org/10.1590/0004-282X20190020)
3. Lalani AA, McGregor BA, Albiges L, Choueiri TK, Motzer R, Powles T, et al. Systemic Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma in 2018: Current Paradigms, Use of Immunotherapy, and Future Directions. *Eur Urol*. 2019; 75(1): 100-110. DOI: [10.1016/j.eururo.2018.10.010](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.010)
4. Dudani S, de Velasco G, Wells JC, Gan CL, Donskov F, Porta C, et al. Evaluation of Clear Cell, Papillary, and Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival. *JAMA Net Open*. 2021; 4(1): e2021869. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2020.21869](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.21869)
5. Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019; 99(3): 179-184. Erratum in: *Am Fam Physician*. 2019; 99(12): 732.
6. Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, et al. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitor-based Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma Are Standard of Care. *Eur Urol*. 2021; 80(4): 393-397. DOI: [10.1016/j.eururo.2021.04.042](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.04.042)
7. Zheng W, Goodman AL, Velázquez JE, Yin F, Fung KM, Osunkoya AO. Metastatic Renal Cell Carcinoma to the Brain: A Contemporary Clinicopathologic Analysis With Comparison of Immunohistochemical Profiles to Selected Primary Brain Tumors With Clear Cell Features. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2020; 28(5): 395-402. DOI: [10.1097/PAI.0000000000000759](https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000759)
8. Flippot R, Damarla V, McGregor BA. Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma with Variant Histologies. *Urol Clin North Am*. 2020; 47(3): 319-327. DOI: [10.1016/j.ucl.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.ucl.2020.04.003)
9. Peng Y, Dong S, Song Y, Hou D, Wang L, Li B, et al. Key sunitinib-related biomarkers for renal cell carcinoma. *Cancer Med*. 2021; 10(19): 6917-6930. DOI: [10.1002/cam4.4206](https://doi.org/10.1002/cam4.4206)

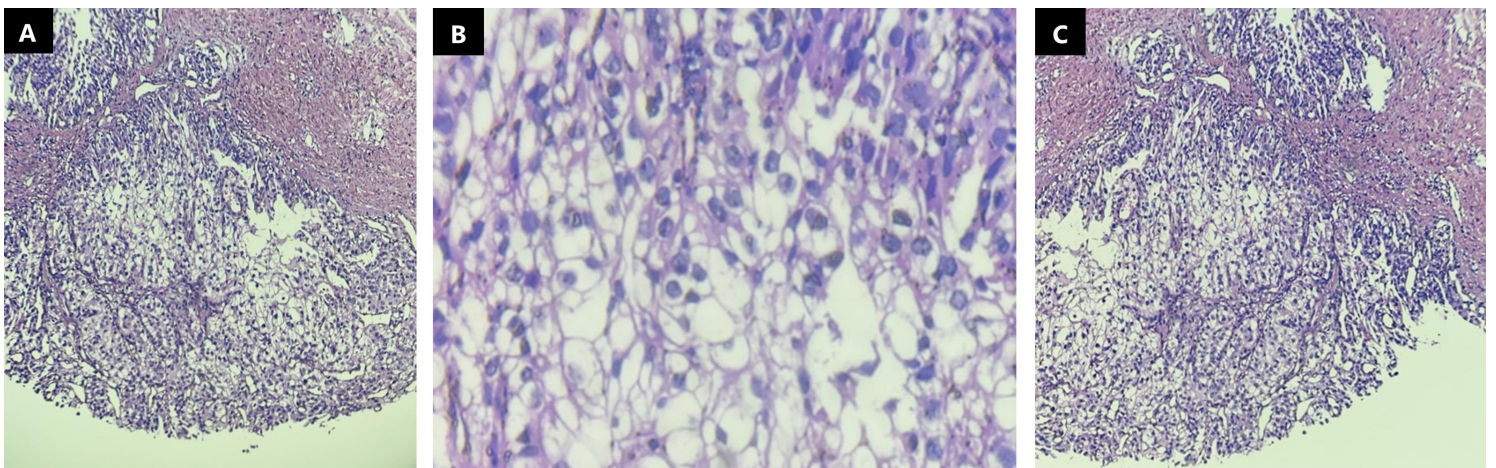


Figura 3. Histopatología de biopsia renal guiada por ultrasonido. **A y B)** Neoplasia maligna de células claras en el que se observan núcleos redondos basófilos y cromatina cerrada, además de un citoplasma amplio y claro. En menor medida puede verse el patrón vascular en "red de gallinero". **C)** A mayor aumento en algunas células hay nucleolos visibles característicos.

10. Perazella MA, Dreicer R, Rosner MH. Renal cell carcinoma for the nephrologist. *Kidney Int.* 2018; 94(3): 471-483. DOI: [10.1016/j.kint.2018.01.023](https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.023)
11. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, Bass EB, Cadeddu JA, Chang A, et al. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline. *J Urol.* 2017; 198(3): 520-529. DOI: [10.1016/j.juro.2017.04.100](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.04.100)
12. López JI. Carcinomas renales de células claras, papilar e híbridos. Criterios morfológicos, genéticos y dificultades diagnósticas en la práctica diaria. *Rev Esp Patol.* 2007; 40(3): 161-170. DOI: [10.1016/S1699-8855\(07\)70073-9](https://doi.org/10.1016/S1699-8855(07)70073-9)
13. Sedano-Basilio JE, Mayorga-Gómez E, Garza-Sainz G, Cornejo-Dávila V, Uberetagoiena-Tello de Meneses I, Palmeros-Rodríguez AM, et al. Epidemiología de los tumores genitourinarios en una década. *Rev Mex Urol.* 2016; 76(3): 131-140. DOI: [10.1016/j.uromx.2016.01.004](https://doi.org/10.1016/j.uromx.2016.01.004)
14. Batai K, Harb-De la Rosa A, Zeng J, Chipollini JJ, Gachupin FC, Lee BR. Racial/ethnic disparities in renal cell carcinoma: Increased risk of early-onset and variation in histologic subtypes. *Cancer Med.* 2019; 8(15): 6780-6788. DOI: [10.1002/cam4.2552](https://doi.org/10.1002/cam4.2552)
15. Porta C, Kowalyszyn R, Feregrino JP, Źołnierek J, Pook D, Kessler ER, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384(9): 829-841. DOI: [10.1056/NEJMoa2026982](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982)

CONFLICTOS DE INTERÉS

Las y los autores declararon que no tienen conflictos de interés.

FINANCIAMIENTO

Las y los autores declararon que no existieron fuentes de financiamiento provenientes de personas físicas o morales para la planeación, desarrollo, redacción y/o publicación del presente trabajo.

PRESENTACIONES PREVIAS

Ninguna.