

Tratamiento farmacológico de las neoplasias asociadas con la enfermedad de von Hippel-Lindau. Revisión bibliográfica

Pharmacological treatment of neoplasms associated with Von Hippel-Lindau disease. A literature review

Hurtado Hurtado Veronica^{1*}, Cabrera Mañay Cristina² & Tamayo Aguilar Patricia³

1 Especialista en Oncohematología en Clínica Santiago, Santo Domingo, Ecuador.

2 Especialista en Medicina Interna en Hospital Los Ceibos y Hospital SOLCA Guayaquil, Ecuador

3 Especialista en Medicina Interna en Hospital SOLCA Guayaquil, Ecuador

Recibido: 04/08/2024

Aceptado: 02/11/2024

Publicado: 30/12/2024

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad de von Hippel-Lindau es un síndrome autosómico dominante que se caracteriza por el desarrollo de tumores benignos y malignos a lo largo de la vida. Durante muchos años, las neoplasias asociadas a la enfermedad fueron tratadas mediante resección quirúrgica o ablación, con el objetivo de reducir el riesgo de enfermedad metastásica y controlar las secuelas locales o sistémicas. Una alternativa sistémica eficaz podría reducir la carga quirúrgica y representar un nuevo enfoque para el tratamiento oncológico. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y la seguridad de los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de las neoplasias asociadas con la enfermedad de von Hippel-Lindau. **Métodos de búsqueda:** Se realizó una búsqueda electrónica sin restricción de idioma hasta el 31 de julio del 2024 en las bases de datos del Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Central), en PubMed y en SciELO. **Criterios de selección:** Se incluyeron los ensayos clínicos que reclutaron pacientes con neoplasias asociadas con la enfermedad de von Hippel-Lindau. En cuanto a la intervención, se incluyó cualquier tratamiento farmacológico dirigido. **Obtención y análisis de datos:** Los datos de cada estudio clínico se ingresaron en una tabla para su análisis cualitativo. **Resultados:** La revisión muestra que las terapias dirigidas (sunitinib, dovitinib, pazopanib y belzutifan) en pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau fueron efectivas, logrando respuestas parciales en carcinoma de células renales (~50%) y estabilización en otras lesiones. Los estudios de fase II incluyeron entre 6 y 61 pacientes. Los efectos adversos fueron principalmente leves a moderados, incluyendo fatiga, anemia y síndrome mano-pie. El tratamiento prolongado permitió reducir las intervenciones quirúrgicas. **Conclusiones:** La inhibición de la hipoxia alfa con el belzutifan ofrece un mejor perfil de seguridad y eficacia que los agentes antiangiogénicos sunitinib y pazopanib

Palabras Clave: MESCH: enfermedad de von Hippel-Lindau; tratamiento farmacológico; belzutifan; carcinoma, células renales; hemangioblastoma; VHL proteína, sunitinib.

ABSTRACT

Background: Von Hippel-Lindau disease is an autosomal dominant syndrome characterized by the development of benign and malignant tumors throughout life. For many years, neoplasms associated with this disease were treated by surgical resection or ablation with the aim of reducing the risk of metastatic disease and controlling local or systemic sequelae. An effective systemic alternative could reduce the surgical burden and represents a new approach to oncological treatment.

* **Corresponding Author:** Verónica Hurtado, mavell112@hotmail.com

Cómo citar: Verónica Hurtado Hurtado, Cristina Cabrera Mañay, Patricia Tamayo Aguilar. Tratamiento farmacológico de las neoplasias asociadas con la enfermedad de von Hippel-Lindau. Revisión bibliográfica. *Oncología (Ecuador)*. 2024;34(3): 109-120. <https://doi.org/10.33821/765>

Objective: To evaluate the efficacy and safety of different drugs used in the treatment of neoplasms associated with Von Hippel-Lindau disease. **Search methods:** An electronic search was carried out without language restriction, until July 31, 2024, in the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PUBMED, and SCIELO databases. **Selection criteria:** Clinical trials with patients with malignancies associated with Von Hippel-Lindau disease, and any targeted drug therapy as intervention were included. **Data collection and analysis:** Data from each clinical study were entered into a data table for qualitative analysis. **Results:** Five articles were selected, four of them are prospective studies and one is a retrospective study that evaluates the efficacy of treatment with Sunitinib, Dovitinib, Pazopanib, and Belzutifan. **Conclusions:** The inhibition of HIF-2 α with Belzutifan presents a safer and more effective profile than the antiangiogenic agents Sunitinib and Pazopanib.

Keywords: Von Hippel-Lindau Disease; Drug Therapy; Belzutifan; Carcinoma, renal cell; Hemangioblastoma; VHL protein, Sunitinib

1. Introducción

La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) es un síndrome autosómico dominante causado por mutaciones en el gen de VHL, un gen supresor de tumores que se encuentra en el cromosoma 3p25-26. Fue secuenciado en 1988 y clonado en 1993, y codifica la proteína VHL (pVHL) [1,2]. Alrededor del 20 % de los pacientes no tienen antecedentes familiares y presentan una mutación de novo [3]. La incidencia es de 1/35 000 a 1/45 500 personas [4,5]. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son hemangioblastomas (HB) del sistema nervioso central (SNC): 60-80 % [6]; HB de retina: 49-62 % [7]; tumores del saco endolinfático: 6-15 % [8,9]; carcinoma de células renales o quistes renales: 30-70 % [7]; feocromocitomas (PCC): 10-20 % [7]; tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) o quistes pancreáticos: 35-70 % [8]; y cistadenomas epididimarios: 25-60 % [7].

En 1894, Treacher Collins, un oftalmólogo británico, fue el primero en observar varias lesiones en forma de plexo de vasos sanguíneos en la retina de dos hermanos y concluyó que se trataba de una enfermedad nueva, hereditaria, y la denominó *nevus capilar* [10]. Posteriormente, en 1904, von Hippel informó eventos retinianos en dos pacientes, con progresión a múltiples lesiones en uno de ellos y bautizó la enfermedad como *angiomatosis retinae* [11,12]. En 1926, el patólogo Arvid Lindau describió en su monografía los componentes retiniano, cerebral y visceral de esta enfermedad, para lo cual recopiló la información de 40 casos, que Harvey Cushing denominó *enfermedad de Lindau* [10,13].

El diagnóstico se realiza cuando el paciente es portador de la variante genética y tiene una o más manifestaciones clínicas de la enfermedad; en personas con al menos una manifestación clínica y que tengan un familiar en primer grado portador de la mutación; además, se sugiere confirmación genética en pacientes sin antecedentes familiares y que tengan mínimo dos tipos de tumores asociados a la enfermedad, en los que uno sea un HB [14].

A pesar de que la mayoría de los tumores se manifiestan en la edad adulta, existen algunos que pueden desarrollarse antes, como el angioma retiniano, el feocromocitoma y el carcinoma de células renales. Por lo tanto, se recomienda vigilancia clínica/neurológica y de retina anual desde el nacimiento y de por vida, y estudios de imagen del abdomen y del SNC cada dos años, desde los 15 años, con una resonancia magnética (RM) inicial del SNC a los 10 años de edad [14,15]. Se estima que la enfermedad de VHL se encuentra en un tercio de los pacientes con HB del SNC en más del 50 % de los angiomas de retina; en el 1 % de cáncer de células renales (RCC); en el 50 % de los feocromocitomas familiares y en el 11 % de los feocromocitomas aparentemente esporádicos [3,16,17].

El carcinoma de células renales se presenta hasta en el 70 % de los pacientes con enfermedad de VHL; en estos casos se recomienda la cirugía conservadora de nefronas cuando el diámetro del tumor es $\geq 3,0$ cm, por el riesgo de metástasis, y cuando se evidencia un crecimiento tumoral acelerado [18,19]. Esto último resulta en una tasa de supervivencia libre de recurrencia del 76 % a los 5 años y del 20 % a los 8 años [20]. En un estudio retrospectivo, 181 pacientes con tumores renales asociados a la enfermedad de VHL fueron divididos en dos grupos. El grupo 1 (108 pacientes) presentó tumores de tamaño menor a 3 cm, la media de seguimiento fue de 58 meses y cuando el tumor alcanzó los 3 cm se recomendó la cirugía; en este grupo no se desarrolló enfermedad metastásica. El grupo 2 (73 pacientes) presentó un diámetro tumoral mayor a 3 cm. La media de seguimiento fue de 72.9 meses y se presentó metástasis en el 27,4 % de los pacientes. Finalmente, se concluyó que a mayor tamaño tumoral mayor riesgo de metástasis (18).

En cuanto a la velocidad de crecimiento tumoral, se evaluaron retrospectivamente 41 pacientes con carcinoma renal de células claras (ccRCC), la cinética de crecimiento tumoral osciló entre 0,24-2,74 cm/año, con una media de 0,287 cm/año; los pacientes presentaron gran variación en las tasas de crecimiento: el 27,5 % tuvo tumores de crecimiento lento; el 44,1%, tumores de crecimiento moderado y el 28,4 %, tumores de crecimiento rápido [21].

Durante muchos años, las neoplasias asociadas a la enfermedad de VHL fueron tratadas mediante resección quirúrgica o ablación con el objetivo de reducir el riesgo de enfermedad metastásica y controlar las secuelas locales o sistémicas [20,22-27]. Una alternativa sistémica eficaz podría reducir la carga quirúrgica y representa un nuevo enfoque para el tratamiento oncológico.

2. Genética y biología molecular de la enfermedad de VHL

La proteína VHL desempeña un papel clave en la detección del oxígeno celular, en condiciones de normoxia se dirige al factor inducible por hipoxia alfa (HIF- α) para su degradación proteasomal. En evidencia de hipoxia, el HIF- α se acumula, y esto conduce a la sobreproducción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), del factor de crecimiento transformador beta (TGF β), del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), del transportador de glucosa 1 (GLUT-1) y de la eritropoyetina (EPO), lo que promueve la angiogénesis, la diferenciación, la migración y la proliferación celular. La vía HIF- α presenta dos isoformas: la HIF-1 α y la HIF-2 α , que desempeñan papeles distintos en respuesta a la hipoxia [28,29].

En la enfermedad de VHL, un alelo del gen de VHL está mutado en la línea germinal y el segundo alelo puede perderse somáticamente, por lo general, a través de la pérdida del cromosoma 3p. La pérdida posterior de la pVHL hace que el HIF- α se acumule en ausencia de hipoxia (lo que se conoce como "pseudohipoxia"), y que resulte en la activación de los objetivos del HIF en sentido descendente y la tumorigénesis de los tejidos afectados [30].

Durante una investigación se demostró que la unión de moléculas pequeñas a un bolsillo interno en HIF-2 α podía inhibir alostéricamente la interacción proteína-proteína entre el HIF-2 α y el ácido ribonucleico transcripcional (ARNT), lo que llevaría a la inhibición de la actividad transcripcional, y detendría los procesos de tumorigénesis [31-33].

3. Materiales y métodos

3.1 Objetivo primario

Establecer el nivel de eficacia de los diferentes fármacos del estudio en las neoplasias asociadas con la enfermedad de VHL.

3.2 Objetivos secundarios

Determinar el tipo de toxicidad farmacológica que llevó al abandono del tratamiento y describir cuáles fueron los tumores más sensibles a los fármacos del estudio.

3.3 Diseño del estudio

Se realizó una revisión sistemática descriptiva, observacional, con un enfoque cualitativo.

3.4 Bases de datos y terminología de la búsqueda

Se efectuó una búsqueda electrónica en las bases de datos del Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL Central), en PUBMED y en SciELO. La búsqueda electrónica, efectuada hasta el 31 de julio del 2024 acerca del tratamiento sistémico en las neoplasias asociadas con la enfermedad de VHL, se efectuó en tres bases de datos y se limitó con los operadores booleanos, términos MESH y

texto libre. En PubMed la ecuación de búsqueda fue (((clinical trial) OR (pilot study)) OR (drug therapy)) AND ("von Hippel-Lindau" [Title]); se encontraron 148 artículos médicos, de los cuales cinco cumplieron los criterios de selección para formar parte del estudio. En CENTRAL la ecuación de búsqueda fue "von Hippel Lindau Disease":ti,ab,kw AND Therapy; se encontraron 14 artículos y se seleccionaron cuatro. En la base de datos SciELO, se utilizó la ecuación ((ab:("von hippel Lindau")) AND (therapy)) y se encontraron tres artículos, pero ninguno cumplió los criterios de selección para ser parte del estudio. Se intentó realizar una búsqueda en Scopus, pero no se tuvo acceso libre a los artículos médicos.

3.5 Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios clínicos cuya muestra de pacientes presentó el diagnóstico de enfermedad de VHL, con confirmación genética o con características clínicas de la enfermedad, pero con antecedentes familiares. Ensayos clínicos en humanos. Los participantes de los estudios debían tener más de 18 años. Estudios que se hubieran publicado hasta el 31 de julio del 2024. Artículos con acceso a texto completo.

3.6 Criterios de exclusión

Se excluyeron revisiones, estudios de caso único, libros o manuales. Estudios en pacientes pediátricos. Estudios en animales. Estudios con metástasis cerebrales sintomáticas. Ensayos clínicos con tumores sólidos no asociados con la enfermedad de VHL. Investigaciones cuyos pacientes recibieron tratamientos quirúrgicos, radioterapia, radiocirugía o ablación por radiofrecuencia. Aquellos estudios dirigidos únicamente al tratamiento de HB o hemangiomas de retina asociados a la enfermedad de VHL.

3.7 Selección de artículos

Se escogieron los estudios clínicos en los que se evaluó la efectividad y la toxicidad de un medicamento en una muestra de pacientes con tumores asociados con la enfermedad de VHL. La información se seleccionó por título y resumen en bases de datos electrónicas; después, los artículos se descargaron a texto completo, se leyeron y, por último, se escogieron todos los que incluían ensayos clínicos con tratamiento sistémico para las neoplasias asociadas con la enfermedad de VHL. Los datos extraídos se depositaron en una tabla y se analizó la calidad metodológica. Se valoró la heterogeneidad de esos estudios. No hubo restricciones por idioma o estado de publicación. Luego de su lectura en profundidad, se seleccionaron cinco estudios para la revisión, de los cuales cuatro son estudios prospectivos y uno es retrospectivo (Figura 1).

4. Resultados y discusión

En la [tabla 1](#) se muestran las características de los cuatro estudios prospectivos y el artículo retrospectivo, con una muestra pequeña en cada estudio.

Actualmente, la mayoría de pacientes con neoplasias asociadas con la enfermedad de VHL se somete a procedimientos quirúrgicos repetitivos, lo que ha conllevado secuelas neurológicas e insuficiencia renal o pancreática, con deterioro de la calidad de vida de los pacientes. Frente a esto, se han realizado estudios clínicos con terapia target, dirigida al VEGFR, FGFR y al HIF-2 α , que han arrojado resultados alentadores de eficacia y seguridad.

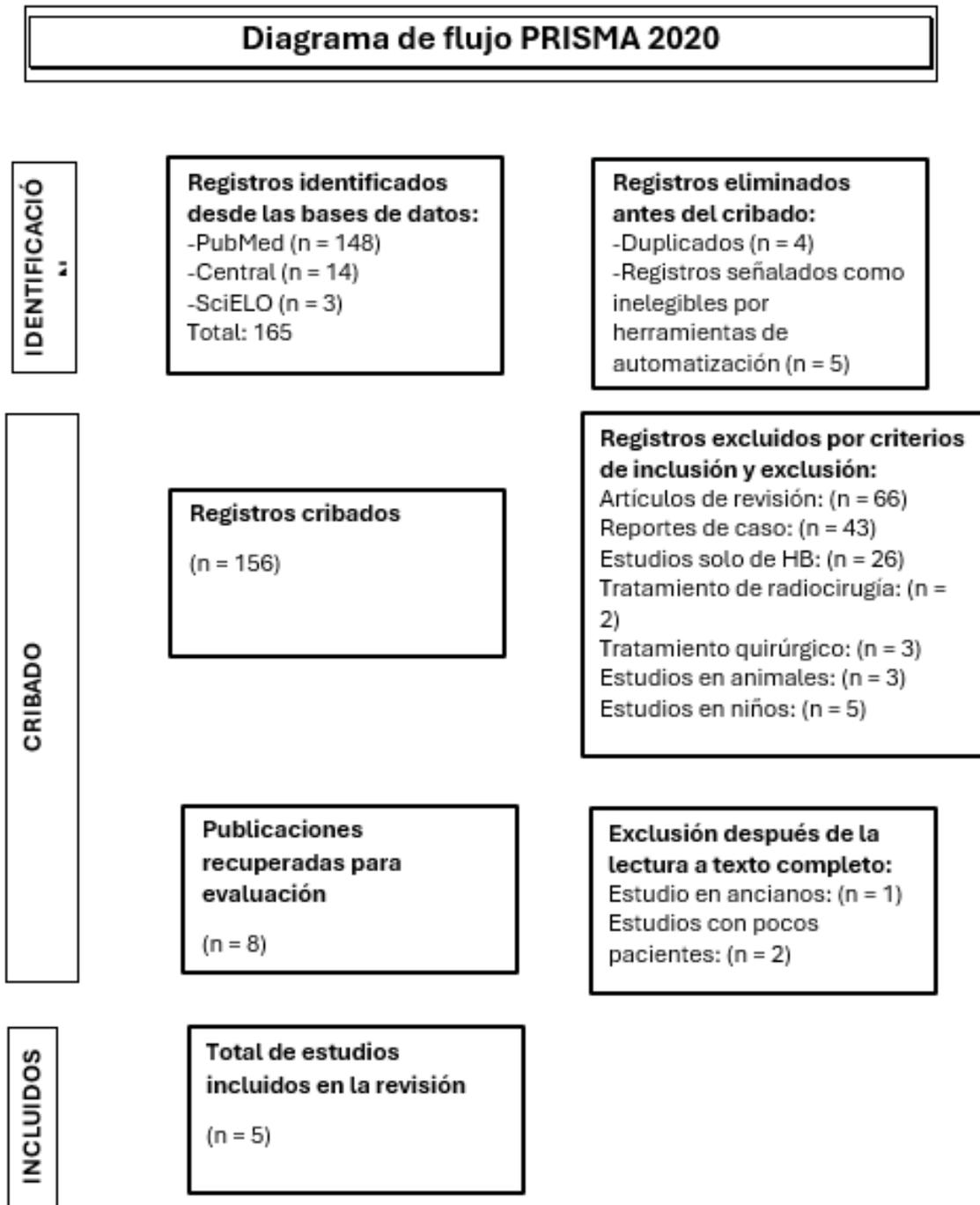


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020
 Fuente: Elaboración propia con base en el flujograma PRISMA 2020

Tabla 1. Características de los estudios

Autor	Diseño del estudio	N.º de pacientes. Manifestaciones de la enfermedad de VHL	Criterios de valoración	Mediana de edad en años.	Metodología (intervenciones)	Mediana de seguimiento	Respuestas según RECIST	Mediana de tiempo hasta la respuesta RECIST	Eventos adversos	Observaciones
Jonasch E et al., 2011 [34]	Estudio prospectivo de fase II, abierto y de un solo brazo.	N = 15 6 interrumpieron el tratamiento 12: CCR. 11: Quistes renales. 11: HB del SNC. 9: Hemangiomas de retina. 7: Quistes pancreáticos. 7: Tumores neuroendocrinos del páncreas. 3: Lesiones suprarrenales. 2: Tumor del saco endolinfático. 1: Cistoadenoma del epidídimo.	Objetivo principal: seguridad. Objetivo secundario: eficacia respuestas completas (RC) + respuestas parciales (RP).	36 (22-57)	Sunitinib 50mg/día durante 28 días, seguidos de 14 días de descanso, por 4 ciclos, con posibilidad de reducción de la dosis a 37,5 o 25 mg por toxicidad.	48 semanas	El 33 % de RCC respondieron parcialmente frente a ninguno de los HB (p = 0,014). HB: 91 % enfermedad estable. Las demás lesiones presentaron estabilidad.		Fatiga, síndrome mano-pie, náusea, neutropenia grado 3.	A las 48 semanas el RCC y los tumores neuroendocrinos habían vuelto a crecer, hasta alcanzar medidas cercanas a las iniciales, pero no mayores.
Roma A et al., 2015 [35]	Estudio retrospectivo.	N = 14 n.º de lesiones en el estudio 11: HB del cerebelo. 11: Quistes pancreáticos. 9: Quistes renales. 8: HB espinales. 7: Angiomas de retina. 3: Tumores neuroendocrinos del páncreas. 3: Quistes del epidídimo. 2: Feocromocitoma. 1: HB supratentorial. 1: Adenoma adrenal.	Objetivo principal: supervivencia libre de progresión (SLP). Objetivos secundarios: respuesta radiológica, toxicidad y supervivencia global (SG).	48 (27-71)	Sunitinib 50mg/día durante 28 días, seguidos de 14 días de descanso, con posibilidad de reducción de la dosis a 37,5 o 25 mg por toxicidad.	39.4 meses	RP: 64,3 % de pacientes. Enfermedad estable: 35,7 % SLP: 85,7 % el primer año. 71,4 % el segundo año. Con excepción de los HB, hubo respuesta en todas las lesiones.		Mucositis, síndrome de mano pie, astenia, hipertensión, hipotiroidismo.	Los pacientes recibieron una media de 19,5 ciclos, el tratamiento fue continuado hasta la respuesta máxima, progresión, toxicidad inaceptable, o rechazo del paciente.

Continuación. Tabla 1. Características de los estudios

Pilié P et al., 2018 [36]	Estudio prospectivo de fase 2, de un solo centro, abierto y de un solo brazo.	N = 6 3 interrumpieron el tratamiento 5: HB en cerebelo. 4: HB del tronco encefálico. 3: HB retinianos. 2: RCC. 2: Quistes pancreáticos.	Objetivo principal: seguridad. Objetivos secundario: eficacia.	44 (18-61)	Dovitinib 500 mg/día en un ciclo de 4 semanas con un esquema de 5 días de tratamiento y 2 días de descanso, por 6 ciclos.		No se evidenció respuesta RECIST. Los HB presentaron estabilidad.	Sarpullido, diarrea, fatiga.	El estudio se suspendió por toxicidad.	
Jonasch E et al., 2018 [37]	Estudio prospectivo de fase 2, de un solo brazo.	N = 31 7 interrumpieron el tratamiento 23: Lesiones en SNC. 22: Lesiones en riñón. 9: Lesiones en páncreas. 3: Lesiones en ojos. 1: Lesiones en suprarrenal.	Tasa de respuesta objetiva (TRO) y seguridad.	38 (32-42).	Pazopanib 800 mg/día, con una reducción de la dosis en incrementos de 200 mg permitida si los pacientes presentaban toxicidad de grado 3 o mayor. Esto durante 24 semanas	12 meses	RP: 42 %. Enfermedad estable: 58 %. TRO por órgano: RCC: 52 %. Lesiones pancreáticas: 53 %. HB del SNC: 4 %.	RCC: 3 meses. HB: 6 meses. Lesiones pancreáticas: 6 meses	Fatiga, diarrea o transaminitis.	La mayoría de los pacientes decidieron continuar con el tratamiento después de 24 semanas.

Continuación. Tabla 1. Características de los estudios

Jonasch E et al., 2021 [38]	Estudio prospectivo de fase 2, abierto y de un solo brazo.	N = 61 7 interrumpieron el tratamiento. Todos los pacientes tenían RCC y lesiones pancreáticas. 22: Tumores neuroendocrinos del páncreas. 50: HB del SNC. 12: HB de retina: 12.	Objetivo principal: respuesta objetiva.	41 (19-66),	Belzutifan 120 mg/día.	21.8 meses	TRO por órgano:			54 Pacientes (89 %) seguían recibiendo tratamiento con belzutifan a la fecha de corte de los datos. Antes del inicio del belzutifan, los pacientes se habían realizado 327 procedimientos (cirugía, ablación por radiofrecuencia), de los cuales 64 en los 2,5 años anteriores al inicio del estudio, y solo fueron necesarias tres cirugías durante los 22 meses del belzutifan.
			Objetivos secundarios: duración de la respuesta, el tiempo hasta la respuesta y la supervivencia libre de progresión en RCC, otros criterios fueron la eficacia en carcinomas no renales asociados con la enfermedad de VHL y la seguridad del belzutifan.				RCC: 49 %. Tumores neuroendocrinos del páncreas: 91 %. HB del SNC: 30 % La mediana de duración de respuesta no fue alcanzada	RCC: 8.2 meses. Tumores neuroendocrinos pancreáticos: 5.5 meses. HB del SNC: 3.2 meses	Anemia grado 1 y 2 (90 %), Fatiga grado 1 y 2 (66 %)	

VHL: von Hippel-Lindau; CCR: carcinoma de células renales; HB: hemangioblastoma; SNC: sistema nervioso central; RCC: carcinoma de células renales; SLP: supervivencia libre de progresión; RP: respuesta parcial; TRO: Tasa de respuesta objetiva; RECIST: criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos.

Los resultados del estudio de Jonasch et al., 2011 [34] muestran que los RCC y los NET pancreáticos habían vuelto a crecer luego de 48 semanas, después de máximo cuatro ciclos de tratamiento; mientras que la administración prolongada de sunitinib, según el estudio de Roma A, publicado en el año 2015, mantuvo respuestas, según los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST), prolongadas en la mayoría de pacientes, lo que sugirió nuevos estudios en el hallazgo de dosis óptimas para tratamientos prolongados, debido a los eventos adversos que pueden producirse y que llevan al abandono del tratamiento [34,35].

En los estudios con sunitinib, un inhibidor del receptor del VEGF, se encontró una nula respuesta de los HB a este medicamento, lo que tendría relación con el análisis de muestras del Banco de Tejidos del MD Anderson de la Universidad de Texas, donde se observó una baja expresión del receptor 2 del VEGF en el HB en relación con el RCC ($p = 0,003$), mientras que los niveles del sustrato 2 del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) fue superior en los HB ($p = 0,003$). Esto plantea la hipótesis de que el tratamiento con bloqueadores del receptor del FGF puede beneficiar a los pacientes con HB [34].

No está claro por qué las neoplasias derivadas de VHL responden de manera diferente a la terapia. El sunitinib parece ser una opción de tratamiento más apropiada para el CCR relacionado con VHL que para otras lesiones asociadas con VHL; sin embargo, su toxicidad ha sido un factor limitante de relevancia para tratamientos prolongados [34,35].

El objetivo final de la terapia sistémica es disminuir la cantidad de intervenciones quirúrgicas en pacientes con enfermedad de VHL, manipulando el mecanismo molecular subyacente que afecta las manifestaciones clínicas [30,32,33].

A partir del análisis de los estudios incluidos en la revisión, se observa que la inhibición del HIF-2 α ofrece un mejor perfil de seguridad y eficacia que los agentes antiangiogénicos sunitinib y pazopanib. El 13 de agosto del 2021, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el belzutifan para pacientes con enfermedad de VHL que hayan desarrollado un carcinoma renal de células claras, HB del sistema nervioso central o tumores neuroendocrinos del páncreas asociados con la enfermedad [39].

Los resultados del ensayo clínico de belzutifan sugieren que este podría servir como tratamiento alternativo o un complemento al tratamiento quirúrgico en pacientes con enfermedad de VHL, pues retrasa o elimina el requerimiento de cirugías que se asocian con complicaciones importantes como secuelas neurológicas o insuficiencia renal o pancreática, además de disminuir la morbilidad quirúrgica y romper el ciclo de cirugías interminables [38,40].

Reportar la respuesta en lesiones individuales no es un mecanismo común para informar los resultados de un estudio clínico; sin embargo, en individuos con enfermedad de VHL, cada manifestación clínica es un desafío médico y quirúrgico independiente, y un efecto farmacológico en cualquier lesión puede reducir la necesidad de intervención quirúrgica.

Entre las limitaciones de la revisión para extrapolar los resultados a la población general, se encuentra el número limitado de estudios, la heterogeneidad de las muestras y el bajo número de pacientes por cada estudio. No obstante, hay que tener en cuenta que aún queda un amplio campo por explorar. Los estudios analizados sugieren la investigación de muestras histopatológicas asociadas a la enfermedad de VHL para determinar las diferencias moleculares de los tejidos afectados y, posteriormente, investigar terapias target.

5. Conclusiones

El hallazgo de mutaciones en pacientes con enfermedad de VHL demanda vigilancia continua y un enfoque terapéutico multidisciplinario. Las intervenciones quirúrgicas repetidas causan secuelas físicas y psicológicas graves. El manejo sistémico busca prevenir procedimientos invasivos y mejorar la calidad de vida, especialmente en casos de neoplasias asociadas.

La inhibición de HIF-2 α ha mostrado un mejor perfil de seguridad y eficacia en comparación con los agentes antiangiogénicos tradicionales, lo que minimiza eventos adversos graves. Desde su aprobación por la FDA en el 2021, el belzutifan ha revolucionado el tratamiento del carcinoma renal y otras neoplasias asociadas a VHL, pues detiene o revierte el crecimiento tumoral y reduce la necesidad de cirugía y el riesgo de metástasis.

6. Información administrativa

6.1 Fuente de apoyo a la investigación

El estudio fue financiado con recursos propios de cada investigador.

6.2 Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

6.3.2 Contribución de los autores

1. Conceptualización: Verónica Hurtado Hurtado, Patricia Tamayo Aguilar.
2. Curaduría de datos: Verónica Hurtado Hurtado, Patricia Tamayo Aguilar, Cristina Cabrera Mañay.
3. Análisis formal: Verónica Hurtado Hurtado, Patricia Tamayo Aguilar, Cristina Cabrera Mañay.
4. Adquisición de financiamiento: Verónica Hurtado Hurtado, Patricia Tamayo Aguilar, Cristina Cabrera Mañay.
5. Investigación: Verónica Hurtado Hurtado, Cristina Cabrera Mañay.
6. Metodología: Verónica Hurtado Hurtado, Cristina Cabrera Mañay.
7. Administración del proyecto: Verónica Hurtado Hurtado
8. Recursos: Verónica Hurtado Hurtado, Patricia Tamayo Aguilar, Cristina Cabrera Mañay
9. Software: Verónica Hurtado Hurtado, Patricia Tamayo Aguilar, Cristina Cabrera Mañay
10. Supervisión: Verónica Hurtado Hurtado, Patricia Tamayo Aguilar, Cristina Cabrera Mañay
11. Validación: Verónica Hurtado Hurtado, Patricia Tamayo Aguilar.
12. Visualización: Verónica Hurtado Hurtado, Patricia Tamayo Aguilar, Cristina Cabrera Mañay
13. Escritura/borrador: Verónica Hurtado Hurtado.
14. Redacción/revisión: Verónica Hurtado Hurtado, Cristina Cabrera Mañay.

7. Abreviaturas

VHL: von Hippel-Lindau.

pVHL: Proteína de von Hippel-Lindau.

TKI: Inhibidor de Tirosina quinasa.

HB: Hemangioblastoma.

SNC: Sistema nervioso central.

RM: Resonancia magnética.

RCC: Cáncer de células renales.

ccRCC: Carcinoma renal de células claras.

FDA: Food and Drug Administration.

PCC: Feocromocitoma.

pNET: Tumor neuroendocrino de páncreas.

HIF- α : Factor inducible por hipoxia alfa.
 VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular.
 TGF β : Factor de crecimiento transformador beta.
 PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas.
 FGF: Factor de crecimiento derivado de fibroblastos.

Referencias

1. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993;260(5112):1317-20.
2. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Farmer GE, Lamiell JM, et al. Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature*. 1988;332(6161):268-9.
3. Richards FM, Payne SJ, Zbar B, Affara NA, Ferguson-Smith MA, Maher ER. Molecular analysis of de novo germline mutations in the von Hippel-Lindau disease gene. *Hum Mol Genet*. 1995;4(11):2139-43.
4. Maddock IR, Moran A, Maher ER, Teare MD, Norman A, Payne SJ, et al. A genetic register for von Hippel-Lindau disease. *J Med Genet*. 1996;33(2):120-7.
5. Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, et al. Von Hippel-Lindau disease: A genetic study. *J Med Genet*. 1991;28(7):443-7.
6. Maher ER. Von Hippel-Lindau disease. *Eur J Cancer*. 1994;30(13):1987-90.
7. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: A clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(6):617-23.
8. Wind JJ, Lonser RR. Management of von Hippel-Lindau disease-associated CNS lesions. *Expert Rev. Neurother*. 2011;11(10):1433-41.
9. Singh AD, Shields CL, Shields JA. von Hippel-Lindau Disease. *Surv. Ophthalmol*. 2001;46(2):117-42.
10. Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease: Review of the literature and study of a large kindred. *Am. J. Med.*. 1964;36(4):595-617.
11. von Hippel E. Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut: Klinische Beobachtungen. *Graefes Archiv für Ophthalmologie*. 1904;59(1):83-106.
12. von Hippel E. Die anatomische Grundlage der von mir beschriebenen „sehr seltenen Erkrankung der Netzhaut“. *Graefes Arch*. 1911;79(2):350-77.
13. Fulton JF. Harvey Cushing: A biography [Internet]. [Consultado 17 jul 2024]. Disponible en: <http://biblioteca.ufm.edu/opac/record/43974?&mode=advanced&query=@field1=encabezamiento@value1=MEDICOS%20-%20BIOGRAFIAS&recnum=15>
14. Louise M Binderup M, Smerdel M, Borgwadt L, Beck Nielsen SS, Madsen MG, Møller HU, et al. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. *Eur. J. Med. Genet*. 2022;65(8):104538.
15. Poulsen M, Budtz-Jørgensen E, Bisgaard M. Surveillance in von Hippel-Lindau disease (vHL). *Clinical Genetics*. 2010;77(1):49-59.
16. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002;346(19):1459-66.
17. Neumann HP, Bender BU, Berger DP, Laubenberger J, Schultze-Seemann W, Wetterauer U, et al. Prevalence, morphology and biology of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease compared to sporadic renal cell carcinoma. *J Urol*. 1998;160(4):1248-54.
18. Duffey Bg, Choyke PI, Glenn G, Grubb RI, Venzon D, Linehan Wm, et al. The relationship between renal tumor size and metastases in patients with von Hippel-Lindau disease. *J. Urol*. 2024;172(1):63-5. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000132127.79974.3f>
19. Jilg CA, Neumann HPH, Gläsker S, Schäfer O, Leiber C, Ardelt PU, et al. Nephron sparing surgery in von Hippel-Lindau associated renal cell carcinoma; clinicopathological long-term follow-up. *Fam Cancer*. 2012;11(3):387-94.
20. Roupert M, Hopirtean V, Mejean A, Thiounn N, Dufour B, Chretien Y. Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau's disease: A single center experience. *J. Urol*. 2003;170(5):1752-1755. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000092780.85876.de>

21. Schuhmacher P, Kim E, Hahn F, Sekula P, Jilg CA, Leiber C, et al. Growth characteristics and therapeutic decision markers in von Hippel-Lindau disease patients with renal cell carcinoma. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:235.
22. Olweny EO, Park SK, Tan YK, Best SL, Trimmer C, Cadeddu JA. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: Comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. *Eur Urol.* 2012;61(6):1156-61.
23. Zagoria RJ, Pettus JA, Rogers M, Werle DM, Childs D, Leyendecker JR. Long-term Outcomes After Percutaneous Radiofrequency Ablation for Renal Cell Carcinoma. *Urology.* 2011;77(6):1393-7.
24. Yu J, Zhang G, Liang P, Yu X ling, Cheng Z gang, Han Z yu, et al. Midterm results of percutaneous microwave ablation under ultrasound guidance versus retroperitoneal laparoscopic radial nephrectomy for small renal cell carcinoma. *Abdom Imaging.* 2015;40(8):3248-56.
25. Gao Y, Liang P, Yu X, Yu J, Cheng Z, Han Z, et al. Microwave treatment of renal cell carcinoma adjacent to renal sinus. *Eur. J. Radiol.* 2016;85(11):2083-9.
26. Tanagho YS, Bhayani SB, Kim EH, Figenshau RS. Renal Cryoablation Versus Robot-Assisted Partial Nephrectomy: Washington University Long-Term Experience. *J. Endourol.* 2013;27(12):1477-86.
27. Breen DJ, Bryant TJ, Abbas A, Shepherd B, McGill N, Anderson JA, et al. Percutaneous cryoablation of renal tumours: Outcomes from 171 tumours in 147 patients. *BJU International.* 2013;112(6):758-65.
28. Haase VH. The VHL tumor suppressor: master regulator of HIF. *Curr Pharm Des.* 2009;15(33):3895-903.
29. Gossage L, Eisen T, Maher ER. VHL, the story of a tumour suppressor gene. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(1):55-64.
30. Kim WY, Safran M, Buckley MRM, Ebert BL, Glickman J, Bosenberg M, et al. Failure to prolyl hydroxylate hypoxia-inducible factor alpha phenocopies VHL inactivation in vivo. *EMBO J.* 2006;25(19):4650-62.
31. Scheuermann TH, Tomchick DR, Machius M, Guo Y, Bruick RK, Gardner KH. Artificial ligand binding within the HIF2alpha PAS-B domain of the HIF2 transcription factor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(2):450-5.
32. Scheuermann TH, Li Q, Ma HW, Key J, Zhang L, Chen R, et al. Allosteric Inhibition of Hypoxia Inducible Factor-2 with Small Molecules. *Nat Chem Biol.* 2013;9(4):271-6.
33. Rogers JL, Bayeh L, Scheuermann TH, Longgood J, Key J, Naidoo J, et al. Development of inhibitors of the PAS-B domain of the HIF-2 α transcription factor. *J Med Chem.* 2013;56(4):1739-47.
34. Jonasch E, McCutcheon IE, Waguespack SG, Wen S, Davis DW, Smith LA, et al. Pilot trial of sunitinib therapy in patients with von Hippel-Lindau disease. *Ann Oncol.* 2011;22(12):2661-6.
35. Roma A, Maruzzo M, Basso U, Brunello A, Zamarchi R, Bezzon E, et al. First-Line sunitinib in patients with renal cell carcinoma (RCC) in von Hippel-Lindau (VHL) disease: Clinical outcome and patterns of radiological response. *Fam Cancer.* 2015;14(2):309-16.
36. Pilié P, Hasanov E, Matin SF, Woodson AHH, Marcott VD, Bird S, et al. Pilot study of dovitinib in patients with von Hippel-Lindau disease. *Oncotarget.* 2018;9(34):23390-5.
37. Jonasch E, McCutcheon IE, Gombos DS, Ahrar K, Perrier ND, Liu D, et al. Pazopanib in patients with von Hippel-Lindau disease: A single-arm, single-centre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1351-9.
38. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *NEJM.* 2021;385(22):2036-46.
39. Fallah J, Brave MH, Weinstock C, Mehta GU, Bradford D, Gittleman H, et al. FDA approval summary: Belzutifan for von Hippel-Lindau disease-associated tumors. *Clin Cancer Res.* 2022;28(22):4843-8.
40. Shepherd STC, Drake WM, Turajlic S. The road to systemic therapy in von Hippel-Lindau (VHL) disease: Are we there yet? *Eur J Cancer.* 2023;182:15-22.