



Biochemical alterations and paraneoplastic syndromes in patients with renal carcinoma

Alteraciones bioquímicas y síndromes paraneoplásicos en pacientes con cáncer renal

Patricio Cruz-García-Villa,^{1*} Fernanda Monserrat Badillo-Silva,² Álvaro Reyes-Acquart.¹

Abstract

Introduction: Renal carcinoma can show biochemical and paraneoplastic alterations at the moment of its diagnosis. Its diagnosis can be delayed due to these biochemical alterations. About 20 % of patients with renal carcinoma can have paraneoplastic syndromes or biochemical alterations.

Method: We reviewed the information of patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma between 2015 and 2022. We analyzed demographic, clinical and oncological variables. We performed a retrospective, descriptive, analytical study.

Results: We reviewed 65 files. Prevalence in males was higher with 72.3 %. Age mean was 66 years. Renal cell carcinoma was found in 70 % of patients. 34.4 % presented with anemia, LDH was elevated in 9.5 %. Hypercalcemia presented in 7.8 %. GGT was elevated in 21.4 %. Alkaline phosphatase was elevated in 29.2 %. 13 % showed hypoalbuminemia. Globular sedimentation rate was high in 75 %. Prothrombin time was high in 9.1 %. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was high in 33 %.

Conclusions: Renal carcinoma is a pathology that can show biochemical alterations and different paraneoplastic syndromes. Diagnosis and management must be individualized. Mexican population shows similar biochemical alterations compared to the data reported in international literature.

Keywords:

renal carcinoma,
paraneoplastic
syndromes,
biochemical alterations

Autor de correspondencia:

*Patricio Cruz García-Villa. Dirección:
Camino a Santa Teresa
1055, Consultorio
645, Colonia Héroes
de Padierna, Alcaldía
Magdalena Contreras,
C.P. 10700, Ciudad de
México, México. Correo
electrónico: patricio_
cruzgar@yahoo.com.mx

Citación: Cruz-García-Villa, P., Badillo-Silva, F. M., Reyes-Acquart, A. *Alteraciones bioquímicas y síndromes paraneoplásicos en pacientes con cáncer renal. Rev Mex Urol.* 2024;84(1):pp 1-13

¹ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Ciudad de México, México

² Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Recepción: 5 de septiembre de 2023.

Aceptación: 17 de enero de 2024.



Resumen

Introducción: El cáncer renal puede presentarse con manifestaciones paraneoplásicas y alteraciones bioquímicas al diagnóstico. Es frecuente que el diagnóstico se retrase a consecuencia de estas alteraciones bioquímicas. Un 20 % de pacientes con cáncer renal pueden presentar manifestaciones paraneoplásicas.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes operados de cáncer renal del 2015 al 2022. Se obtuvieron datos demográficos, clínicos, de laboratorio y patológicos. Se realizó un análisis descriptivo.

Resultados: Se revisaron 65 expedientes. Prevalencia de hombres de 72.3 %. La edad media fue 66 años. El carcinoma de células renales se presentó en 70 %. El 34.4 % tuvo anemia. La DHL se elevó en 9.5 %. Hubo hipercalcemia en 7.8 %. La GGT se elevó en 21.4 %. La fosfatasa alcalina se elevó en 29.2 %. 13 % mostró hipoalbuminemia. La velocidad de sedimentación globular se elevó en 75 %. El tiempo de protrombina se elevó en 9.1%. El índice neutrófilos-linfocitos se encontró alto en 33%.

Discusión: Nuestros resultados demográficos coinciden con los descritos en la literatura. Encontramos coincidencias en alteraciones bioquímicas como anemia, velocidad de sedimentación globular, policitemia, hipertensión, pruebas de función hepática, hipoalbuminemia y tiempos de protrombina. Contrasta el bajo porcentaje de hipercalcemia en nuestra población. El índice neutrófilos leucocitos mostró relación con el grado de Fuhrman.

Conclusión: El cáncer renal es una neoplasia que se acompaña de alteraciones bioquímicas que constituyen síndromes paraneoplásicos diversos. Su diagnóstico y manejo deberán individualizarse. La población mexicana con cáncer renal presenta características bioquímicas que coinciden con cifras descritas en la literatura internacional.

Palabras clave:
cáncer renal, síndromes
paraneoplásicos,
alteraciones
bioquímicas

Introducción

El cáncer renal es uno de los tumores urológicos que se presenta con mayor frecuencia en adultos y supone una mortalidad de 100 000 casos por año a nivel mundial. En México, representa una mortalidad del 3.4 % de todas las muertes por cáncer y tiene una prevalencia del 12.1/100 000 habitantes según datos de Globocan 2020. El carcinoma de células renales es más prevalente

en hombres que en mujeres con una edad promedio de presentación entre 50 y 70 años. El carcinoma de células claras es el subtipo de cáncer renal más común. Es el sexto tipo de cáncer más prevalente en el hombre y el noveno de las mujeres. Histológicamente tiene su origen a partir del epitelio tubular.

Este cáncer está caracterizado por manifestaciones clínicas y bioquímicas que constituyen un paradigma. A consecuencia de múltiples signos y síntomas iniciales, muchos de los cuales son sistémicos y no específicos, era conocido como el “tumor del internista”.

La triada clásica de hematuria, dolor abdominal y masa palpable en los flancos o abdomen ocurre en <10 % de los pacientes.

Cerca del 20 % de los pacientes con cáncer renal se correlacionan con manifestaciones paraneoplásicas. Las manifestaciones son clasificadas en endócrinas (hipertensión, hipercalcemia, policitemia, disfunción hepática no metastásica, etc.) y no endócrinas (anemia, amiloidosis, etc.). El síndrome de Stauffer es un síndrome paraneoplásico caracterizado por una disfunción hepática y una síntesis elevada de enzimas hepáticas en ausencia de metástasis. El hallazgo de laboratorio más común es la elevación de fosfatasa alcalina, visto en el 90 % de los casos. Por otro lado, se ha encontrado en un 15 a 21 % hiperbilirrubinemia y elevación de transaminasa, respectivamente. Otras anormalidades de laboratorio son: prolongación del tiempo de protrombina, elevación de gamma-glutamilttransferasa, velocidad de sedimentación globular, alfa-2-globulina y trombocitosis.⁽¹⁾

El objetivo de nuestro trabajo es describir las principales alteraciones bioquímicas encontradas en una población de pacientes con cáncer renal y comparar nuestros resultados con lo descrito en la literatura.

Material y método

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo sobre pacientes con cáncer renal. Se consultó en la base de datos del Sistema de Información Médico Financiero (SIMEF) de nuestro centro de todos aquellos pacientes operados por nefrectomía por cáncer renal en el periodo de 2015-2022.

Se realizó una búsqueda en los expedientes clínicos y se identificaron a aquellos con alteraciones bioquímicas. Se obtuvieron datos demográficos, clínicos, de laboratorio y patológicos.

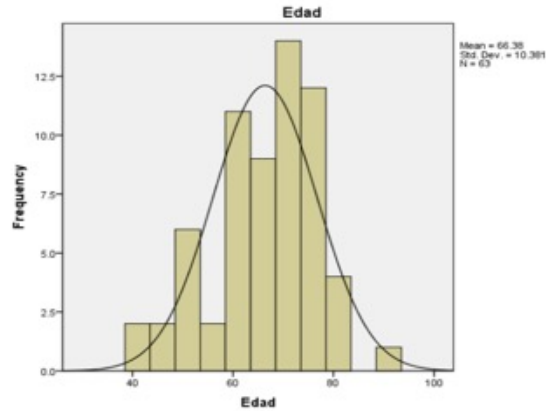
Por último, se realizó un análisis descriptivo obteniendo frecuencias y medidas de tendencia central.

Resultados

En el SIMEF (2015-2022) se encontraron 74 pacientes operados de nefrectomía por cáncer renal, de los cuales fue posible recabar información de 65 expedientes. No todos los pacientes contaban con la totalidad de estudios de laboratorio, por lo que detallamos los porcentajes alterados en relación al número de pacientes con esos resultados disponibles en el expediente.

Se encontró una prevalencia mayor en el sexo masculino con un porcentaje de presentación de 72.3 % (47/65). La media de edad fue 66 años (41-89). Figura 1.

Figura 1. Edad de 66 años para diagnóstico de cáncer renal



El carcinoma de células claras representó el subtipo histológico más frecuente en un 70.8 % (48/65); El estadio más frecuente fue T1 (tumor ≤ 7 cm limitado al riñón) en un 53.7 % (29/65).
Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y oncológicas de pacientes estudiados

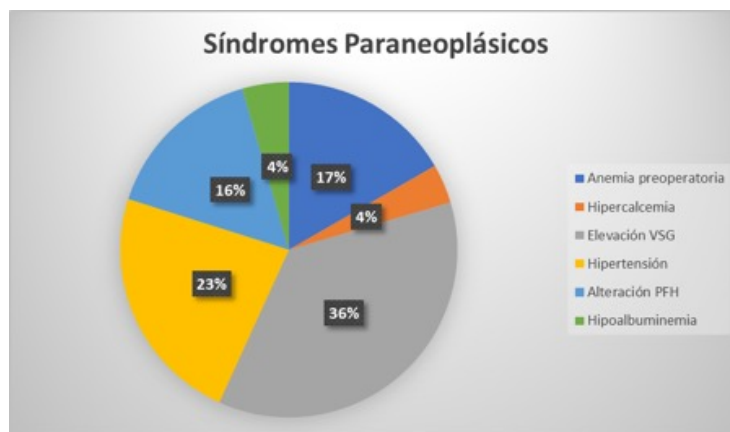
PARÁMETROS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SEXO		
Femenino	18	27.7%
Masculino	47	72.3%
SÍNTOMAS		
SI	24	36.9%
NO	30	46.2%
No disponible	11	16.90
LATERALIDAD		
Unilateral	64	98.5%
Bilateral	1	1.5%
ABORDAJE		
Abierto	32	49.20%
Laparoscópica	30	46.20%
No disponible	3	4.60
ESTADIO		
T1	29	44.60%
T2	8	12.30%
T3	17	26.20%
No disponible	11	16.90%
SUBTIPO HISTOLÓGICO		
Células Claras	46	70.8%
Cromóforo	2	3.1%
Papilar	1	1.5%
Oncocitoma	1	1.5%
No disponible	15	23.10%

continúa...

TAMAÑO DEL TUMOR		
Menor a 4 cms	13	20%
4 a 7 cms	21	32.30%
>7 cms	14	21.5%
No disponible	17	26.20%
FUHRMAN		
1	2	3.1%
2	26	40.00%
3	11	16.90%
4	3	4.60%
No disponible	23	35.40%

Fue posible correlacionar la existencia de diversos síndromes paraneoplásicos entre nuestra población estudiada, los cuales corresponden a: anemia preoperatoria (21/61), hipercalcemia (4/51), elevación de la velocidad de sedimentación globular (24/32), hipertensión (31/65), hipoalbuminemia (6/46) y alteraciones en las pruebas de función hepática (21/65), las cuales incluyen a las enzimas gamaglutamiltransferasa, alanino aminotransferasa, fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y total (síndrome de Stauffer) (Figura 2).

Figura 2. Síndromes paraneoplásicos y su distribución.



*Pruebas de función hepática (PFH)

Se procedió a realizar una asociación de los síndromes previamente descritos entre el grado Fuhrman y el tamaño del tumor. Los valores reportados se obtuvieron únicamente de acuerdo a los pacientes que contaban con los resultados de las pruebas de laboratorio y reporte del Fuhrman. Estos valores no reflejan la totalidad de la población estudiada (Tabla 2).

Tabla 2. Media y desviación estándar de edad y parámetros de laboratorio

	Media	Desviación estándar
Edad	66.3	10.3
Hemoglobina	13.5	2.7
Lactato deshidrogenasa (LDH)	294	135.8
Calcio sérico	9.2	.61
Proteína C reactiva (PCR)	2.4	3.6
Índice neutrófilos-linfocitos (NLR)	4.0	3.7
Gammaglutamil transpeptidasa (GGT)	67	176.7
Alanino aminotransferasa (TGP) (ALT)	22.3	21.3
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	25	11.3
Tiempo de tromboplastina parcial (TTP)	28.4	4.4
Tiempo de protrombina (TP)	14.6	10.0
Ratio internacional normalizada (INR)	1.0	0.19
Fosfatasa alcalina (FA)	111.3	53.42
Albúmina	4.2	0.77
Bilirrubina directa	0.25	0.21
Bilirrubina yotal	0.62	0.40

El estudio reveló alteraciones hematológicas; del total de pacientes, el 34.4 % (21/61) tuvo anemia preoperatoria y sólo el 4.9 % (3/61) policitemia. De los pacientes con anemia, el 50 % (6/12) correspondió a Fuhrman 3 y 4. Ningún paciente con Fuhrman 4 tenía valores normales de hemoglobina.

En lo que compete a las enzimas hepáticas, se encontraron elevaciones únicamente en gama glutamiltransferasa en los varones en un 21.4 % (9/42), pues ninguna mujer mostró elevaciones en los niveles de esta. De estos pacientes el 66 % (4/6) tenían Fuhrman 3 y 4. La fosfatasa alcalina se mostró elevada en el 29.2 % (14) de nuestra población. De los pacientes con fosfatasa alcalina elevada el 50 % (5/10) correspondió a Fuhrman 3 y 4 y 50 % (5/10) a Fuhrman 2 respectivamente (Tabla 3).

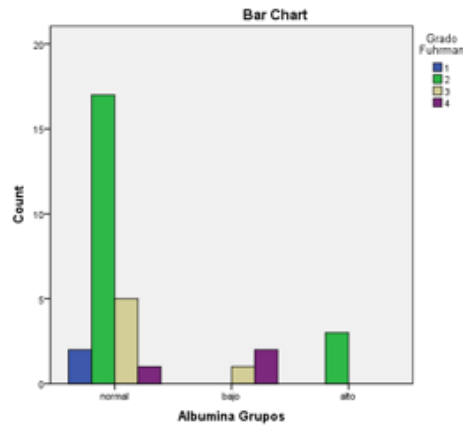
Tabla 3. Correlación de síndromes paraneoplásicos con grado Fuhrman y tamaño del tumor

Síndromes paraneoplásicos	Grado Fuhrman	Tamaño tumor
Anemia preoperatoria Total 11 pacientes	Fuhrman 2 23.8 % (5/11)	≥ 7 cm 42.8 % (9/11)
Hipercalcemia Total 4 pacientes	Fuhrman 3 75 % (3/4)	≥ 7 cm 75 % (3/4)
Elevación VSG Total 24 pacientes	Fuhrman 2 45.8 % (11/24)	4-7 cm 37.5 % (9/24)
Hipertensión Total 31 pacientes	Fuhrman 2 48.3 % (15/31)	< 4 cm 32.2 % (10/31)
Hipoalbuminemia Total 6 pacientes	Fuhrman 4 33.3 % (2)	4-7 cm 33.3 % (2/6) ≥ 7 cm 33.3 % (2/6)
Alteración pruebas de función hepática		
Aumento GGT Total 9 pacientes	Fuhrman 2-33.3 % (3/9) Fuhrman 3-33.3 % (3/9)	≥ 7 cm 44.4 % (4/9)
Aumento TGP Total 4 pacientes	Fuhrman 2-25 % (1/4) Fuhrman 3-25 % (1/4)	< 4 cm 25 % (1/4) 4-7 cm 25 % (1/4)
Aumento fosfatasa alcalina Total 14 pacientes	Fuhrman 2 35.7 % (5/14)	≥ 7 cm 28.5 % (4/14)
Aumento bilirrubina directa Total 11 pacientes	Fuhrman 2 45.4 % (5/11)	≥ 7 cm 36.3 % (4/11)
Aumento Bilirrubina total Total 5 pacientes	Fuhrman 3 60 % (3/5)	≥ 7 cm 40 % (2/5)

Las alteraciones en el calcio arrojaron valores de hipercalcemia de 7.8 % (4/51) así como de hipocalcemia en el 15.7 % (8/51).

En el 13 % (6/46) de los pacientes la albúmina reflejó valores disminuidos, mientras que los valores elevados se presentaron en un 6.5 % (3/46). Del 13 % (6) de pacientes que presentaron hipoalbuminemia el 100 % correspondió a Fuhrman 3 (1/3) y 4 (2/3) (Figura 3).

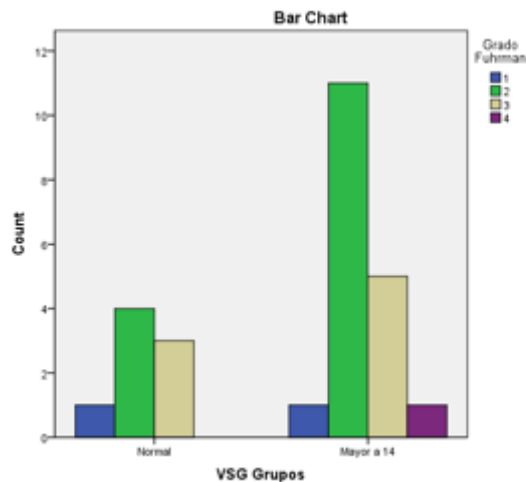
Figura 3. Relación de albúmina y grado de Fuhrman



El parámetro lactato deshidrogenasa (LDH) se encontró elevado en un 9.5 % (4/42) del total de la población.

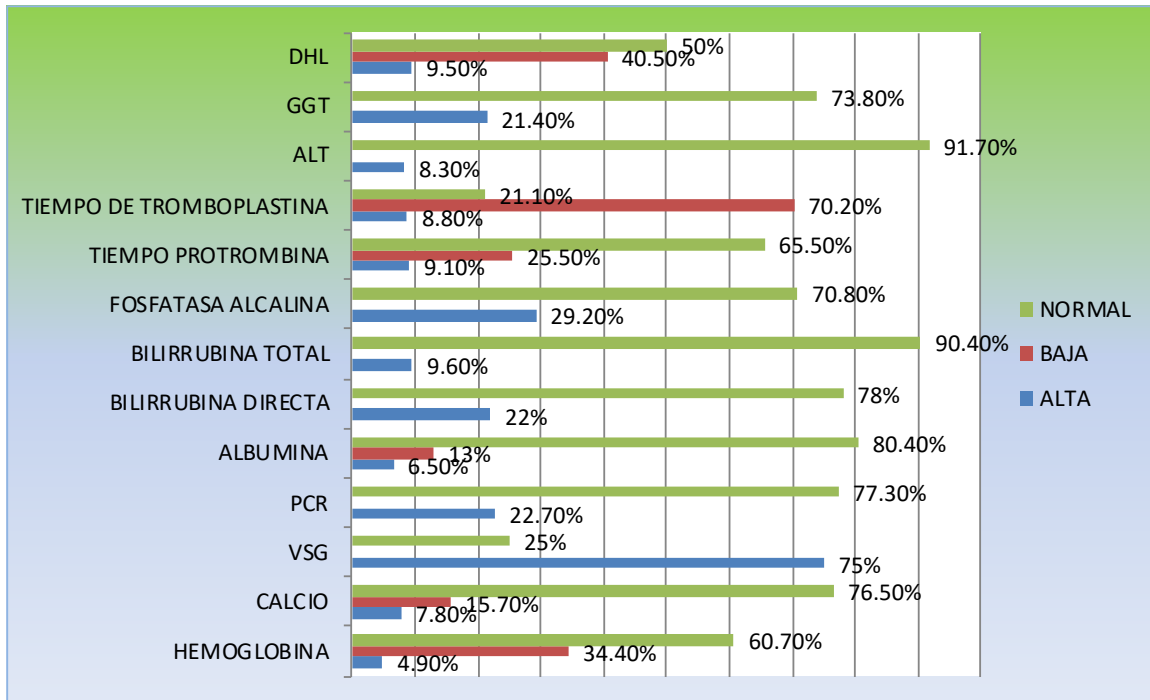
Por otro lado, se observó discrepancia en los reactantes de inflamación, ya que en un 77.3 % (17/22) se observó que los niveles de proteína C reactiva (PCR) fueron normales, mientras que los valores de la velocidad de sedimentación globular (VSG) se reportaron elevados en el 75 % (24/32). De estos pacientes el 61 % (11/18) correspondían a Fuhrman 2 y 27 % a Fuhrman 3 (5/18) (Figura 4).

Figura 4. Relación de VSG y grado de Fuhrman



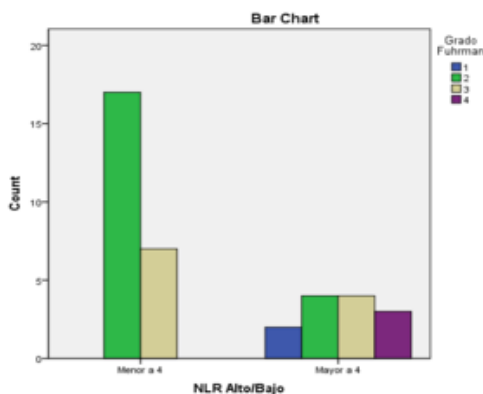
Los tiempos de coagulación evidenciaron alteraciones observándose un alargamiento en el tiempo de protrombina en un 9.1 % (5/55), mientras que en el 70.2 % (40/57) de la población hubo un acortamiento en el tiempo de tromboplastina parcial y alargamiento en el 8.8 % (5/57). ALT se encontró elevada en el 8.3 % (4/48) (Figura 5).

Figura 5. Alteraciones encontradas en parámetros de laboratorio en pacientes con cáncer renal



Se tomó como referencia el valor de 4 para establecer la normalidad del índice neutrófilo-linfocitos (NLR); este índice se presentó elevado (> 4) en un 33.3 % (19/57) (Figura 6).

Figura 6. Asociación de índice neutrófilo-linfocitos y grado Fuhrman



Discusión

El 20 % de los pacientes con cáncer renal debutan con síndromes paraneoplásicos o alteraciones bioquímicas a consecuencia de los factores y péptidos que pueden llegar a generar estos tumores. Estas proteínas pueden ser sintetizadas por el tumor o bien como parte de la respuesta inmunológica hacia el cáncer. Un 10 % a 40 % pueden cursar con síntomas paraneoplásicos durante la enfermedad.⁽²⁾ La presencia de estos síndromes no indica la presencia de enfermedad metastásica, es decir que las manifestaciones de laboratorio o clínicas no son consecuencia directa de extensión tumoral.

Encontramos coincidencia en nuestra población con la literatura en cuanto a la prevalencia marcada para el sexo masculino, así como para la edad de presentación (66 años). De igual forma el subtipo histológico de células

claras fue el predominante en nuestra población.

La hipercalcemia se puede encontrar hasta en el 20 % de pacientes con cáncer renal de acuerdo con la literatura, haciéndolo el síndrome paraneoplásico más frecuente. De los pacientes con cáncer renal que presentan hipercalcemia, el 75 % de ellos se encuentra en estadios avanzados.⁽³⁻⁵⁾ Este dato contrasta con nuestro estudio, ya que reportamos solamente un 7.8 % en nuestros pacientes. Este resultado podría deberse a una muestra reducida o bien a que el 54 % de nuestros pacientes se estadió como T1. No se ha podido observar alguna correlación entre la hipercalcemia y el grado tumoral o la supervivencia.⁽³⁾ Nosotros no encontramos relación en el grado de Fuhrman con la hipercalcemia. La hipercalcemia puede dividirse en metastásica y no metastásica. En la presencia de metástasis óseas, la hipercalcemia no puede considerarse estrictamente como paraneoplásica. En cambio, si en aquellos pacientes que presentan hipercalcemia en ausencia de metástasis óseas.⁽⁶⁾

La hipótesis más aceptada para explicar la elevación de cifras de calcio en ausencia de metástasis óseas involucra la producción de péptidos hormonales similares a la paratohormona (PTH) por las células tumorales. Este péptido actuará bajo los mismos estímulos de la PTH, generando extracción de calcio a nivel óseo e intestinal. La diferencia es que su acción será regulada de forma alterada por las células tumorales. La nefrectomía se considera la forma más efectiva para curar la hipercalcemia no metastásica por cáncer renal.

En cuanto a la hipertensión arterial, nuestra población mostró niveles elevados de cifras tensionales previo a la nefrectomía en el 47.7 % de los pacientes. Se ha reportado la incidencia

de hipertensión en pacientes con cáncer renal hasta en el 40 %. La hipertensión por lo general se asocia a tumores de bajo grado y corresponde a células claras. La hipertensión es otro síndrome paraneoplásico frecuente en pacientes con cáncer renal. Los mecanismos que pueden explicar la presencia de hipertensión son la producción aumentada de renina, compresión ureteral o del parénquima renal y policitemia.^(3,7) Las cifras de renina elevadas se han encontrado en el 37 % de pacientes con cáncer renal de células claras y en el 87% de pacientes con tumor de Wilms.⁽⁸⁾ La renina se ha llegado a utilizar como potencial marcador tumoral. Los niveles de renina no muestran una relación directa con el grado de hipertensión sin embargo si muestran un descenso considerable después de la nefrectomía. Se ha reportado la reversión de la hipertensión en pacientes operados de nefrectomía hasta en el 85 % de los casos.^(9,10)

La policitemia se define como niveles aumentados de las concentraciones de glóbulos rojos. Esta alteración se debe a un aumento en la síntesis renal de eritropoyetina. Reportes en la literatura establecen la aparición de policitemia en el 1 % al 8 % de los pacientes con cáncer renal de células claras. Estos porcentajes coinciden con el 4.9 % encontrado en nuestra población. La síntesis de eritropoyetina en pacientes con cáncer renal está dada en las células tumorales directamente. Se ha visto producción ectópica de eritropoyetina en el 66 % de casos de cáncer de células claras.⁽¹¹⁾

En 1961, Stauffer describió por primera vez la disfunción hepática en pacientes con cáncer renal en ausencia de metástasis a hígado. Observó que posterior a la nefrectomía las alteraciones hepáticas se resolvían pero aparecían nuevamente en caso de recurrencia tumoral.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Este famoso síndrome paraneo-

plásico se presenta en el 3 % al 20 % de los casos y se caracteriza por elevaciones de enzimas hepáticas como AST, ALT, fosfatasa alcalina y alargamiento en el tiempo de protrombina. Estas alteraciones pueden llegar a observarse hasta en el 66 %. La elevación de las bilirrubinas se reporta en el 27 % de los pacientes. En nuestra población encontramos el tiempo de protrombina alargado en el 9.1 %, ALT se encontró elevada en el 8.3 %, bilirrubinas totales en el 9.6 % y fosfatasa alcalina en el 29.2 %. Al parecer las causas que explican la disfunción hepática están asociadas a la producción errática de interleucina.^(3,15) La producción de IL-6 produce daño celular a los hepatocitos con la activación inmunológica mediante linfocitos T y anticuerpos contra antígenos hepáticos. La velocidad de sedimentación globular se mostró elevada en el 75 % de nuestros pacientes, porcentaje considerablemente elevado en contraste con algunas cifras reportadas en 55 %.⁽¹⁶⁾ La gamaglutamiltransferasa se mostró elevada en 21.4 %. Llamó la atención que esta elevación únicamente se presentó en pacientes de sexo masculino.

El diagnóstico de este síndrome requiere la presencia de al menos tres de las alteraciones séricas descritas. El tratamiento consiste en nefrectomía con lo que la disfunción hepática resolverá hasta en el 66 % de los casos. El 90 % de los pacientes que no normalizan sus enzimas hepáticas al año de la nefrectomía desarrollará enfermedad metastásica.^(17,18)

La caquexia, la cual se define como hipoalbuminemia, pérdida de peso y anorexia se considera como un factor de mal pronóstico en pacientes con cáncer renal. En nuestra serie observamos hipoalbuminemia en el 13 % de los pacientes, de estos la mitad tenían tumores poco diferenciados.

Históricamente se ha descrito la triada “clásica” para el cáncer renal que consta de masa palpable, dolor y hematuria. Realmente, esta triada únicamente se llega a presentar en el 10 % de los casos actuales, por lo que consideramos que su definición debe considerarse anecdótica. Su presencia quizás se debe a que anteriormente los casos de cáncer renal se presentaban en estadios avanzados. La disminución en la frecuencia de esta triada se debe al diagnóstico temprano y hallazgos imagenológicos incidentales que se reportan en un 50-60 %.

El índice neutrófilos linfocitos (NLR) se ha utilizado como marcador de mal pronóstico en pacientes con diferentes neoplasias, en particular para cáncer renal se ha establecido un punto de corte de 4.1, 2, 3, 8. Como parte de nuestro estudio obtuvimos la relación neutrófilos linfocitos encontrando un valor medio de 4.0 ± 3.7 . Encontramos una correlación directa del NLR y grado Fuhrman (prueba de Pearson=1) (Tabla 3).

Conclusión

Podemos concluir que el cáncer renal es una neoplasia que se acompaña de alteraciones bioquímicas que constituyen síndromes paraneoplásicos diversos. Estas alteraciones se presentan en conjunto o de forma individual. La pronta identificación de estas alteraciones debe formar parte del protocolo de estudio inicial del paciente con cáncer renal. Su diagnóstico y manejo deberán individualizarse y tratarse simultáneamente al tumor renal. La población mexicana con cáncer renal presenta características bioquímicas que coinciden con las cifras descritas en la literatura internacional. La persistencia de estas alteraciones posteriores al tratamiento son factores de mal pronóstico.

Taxonomía CRediT

Patricio Cruz García-Villa: Conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, validación, visualización, escritura texto original, edición y revisión de escritura.

Fernanda Monserrat Badillo Silva: investigación, metodología, escritura texto original

Álvaro Reyes Acquart: metodología

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. **Linehan WM, Ricketts CJ.** The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nature Reviews Urology*. 2019;16(9): 539–552. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0211-5>.
2. **Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MHT, Han KR, Dorey FJ, et al.** Paraneoplastic Signs and Symptoms of Renal Cell Carcinoma: Implications for Prognosis. *Journal of Urology*. 2003;170(5): 1742–1746. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000092764.81308.6a>.
3. **Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J.** Paraneoplastic Syndromes in Urologic Malignancy: The Many Faces of Renal Cell Carcinoma. *Reviews in Urology*. 2002;4(4): 163–170.
4. **Muggia FM.** Overview of cancer-related hypercalcemia: epidemiology and etiology. *Seminars in Oncology*. 1990;17(2 Suppl 5): 3–9.
5. **Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM, Simpson EL, Jacobs JW, Martin TJ.** The Hypercalcemia of Cancer: Clinical Implications and Pathogenic Mechanisms. Flier JS, Moore MJ (eds.) *New England Journal of Medicine*. 1984;310(26): 1718–1727. <https://doi.org/10.1056/nejm198406283102607>.
6. **Chasan SA, Pothel LR, Huben RE.** Management and prognostic significance hypercalcemia in renal cell carcinoma. *Urology*. 1989;33(3): 167–170. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(89\)90383-x](https://doi.org/10.1016/0090-4295(89)90383-x).
7. **Dahl T, Eide I, Fryjordet A.** Hypernephroma and Hypertension. *Acta Medica Scandinavica*. 1981;209(1–6): 121–124. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1981.tb11563.x>.
8. **Lindop GB, Fleming S.** Renin in renal cell carcinoma--an immunocytochemical study using an antibody to pure human renin. *Journal of Clinical Pathology*. 1984;37(1): 27–31. <https://doi.org/10.1136/jcp.37.1.27>.
9. **Kirchner FK, Braren V, Smith C, Wilson JP, Foster JH, Hollifield JW, et al.** Renal Carcinoma Discovered Incidentally by Arteriography During Evaluation for Hypertension. *Journal of Urology*. 1976;115(6): 643–645. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)59319-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)59319-2).
10. **Maldonado JE, Sheps SG, Bernatz PE, DeWeerd JH, Harrison EG.** Renal arteriovenous fistula. *The American Journal of Medicine*. 1964;37(4): 499–513. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90064-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(64)90064-6).
11. **Sufrin G, Mirand EA, Moore RH, Chu TM, Murphy GP.** Hormones in renal cancer. *Transactions of the American Association of Genito-Urinary Surgeons*. 1976;68: 115–120.

12. **Kranidiotis GP, Voidonikola PT, Dimopoulos MK, Anastasiou-Nana MI.** Stauffer's syndrome as a prominent manifestation of renal cancer: a case report. *Cases Journal*. 2009;2(1): 49. <https://doi.org/10.1186/1757-1626-2-49>.
13. **Tanous B, Alsaud A, Mahmoud KE, Yassin MA.** A Rare Presentation of Stauffer's Syndrome Associated with Renal Cell Carcinoma. *Case Reports in Oncology*. 2020;13(2): 742–746. <https://doi.org/10.1159/000508039>.
14. **Tashjian AH.** Prostaglandins, Hypercalcemia and Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1975;293(25): 1317–1318. <https://doi.org/10.1056/nejm197512182932511>.
15. **Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, Menetrier-Caux C, Schemann S, Négrier S, et al.** Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *International Journal of Cancer*. 1997;72(3): 424–430. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19970729\)72:3<424::aid-ijc9>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19970729)72:3<424::aid-ijc9>3.0.co;2-r).
16. **Ikuerowo S, Ojewuyi O, Omisanjo O, Abolarinwa A, Bioku M, Doherty A.** Paraneoplastic syndromes and oncological outcomes in renal cancer. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019;22(9): 1271. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_35_19.
17. **Fichman M, Bethune J.** Effects of neoplasms on renal electrolyte function. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1974;230(1): 448–472. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1974.tb14479.x>.
18. **Strum WB.** Remote recurrence of renal cell carcinoma. *Urology*. 1984;23(1): 68–70. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(84\)90181-x](https://doi.org/10.1016/0090-4295(84)90181-x).