

## Epidemiología de los tumores del parénquima renal

J. E. Robles, D. Rosell, J. J. Zudaire, J. M<sup>a</sup> Berrián

*Departamento de Urología.  
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra*

**RESUMEN:** El carcinoma renal es responsable de alrededor de un 2% de las muertes por cáncer en los países desarrollados y representa el 80-85% de todos los tumores del riñón. Su tasa de incidencia varía según los países y oscila entre 4 y 6 nuevos casos por 100.000 habitantes y años, siendo más frecuente en los Escandinavos y Norteamericanos. Esta incidencia parece haberse incrementado discretamente en los últimos 10 años.

La mayor parte de los casos ocurren en personas entre 50 y 70 años de edad. Es más frecuente en los hombres en razón 2:1.

En el origen del carcinoma renal parecen involucrarse distintos genes supresores localizados en el brazo corto del cromosoma 3.

Aunque presenta mayor incidencia en zonas urbanas, no se ha demostrado una relación entre el carcinoma renal y los niveles educacional o socio-económico.

Los recientes estudios epidemiológicos demuestran un aumento en el riesgo de carcinoma renal en relación con el consumo de tabaco, en especial con el de cigarrillos, con un riesgo relativo alrededor de 2 para los fumadores en activo. Otros factores de riesgo establecidos son un elevado índice de masa corporal, sobre todo en las mujeres, y los antecedentes familiares de este tipo de tumor.

La exposición ocupacional a compuestos químicos parece tener un significado pequeño, aunque se han descrito algunas asociaciones con determinados productos, como las fibras de asbesto.

Se ha observado alguna relación entre el carcinoma renal y la hipertensión, la utilización de medicación antihipertensiva, en especial de los diuréticos en las mujeres, y algunas enfermedades renales, aunque este es un tema aún abierto a la discusión.

Los datos a propósito del papel de la nutrición son inconsistentes, fundamentalmente en lo referente a grasas y proteínas, mientras que el consumo de frutas y verduras parece conferir algún efecto protector sobre el desarrollo del carcinoma renal.

No se incrementa el riesgo de carcinoma renal en relación con el consumo de café, té, alcohol, y en las mujeres con la utilización de anticonceptivos orales, tratamientos de sustitución hormonal y factores menstruales.

**SUMMARY:** Renal cell carcinoma is responsible for about 2% of all cancer deaths in developed countries and represents 80-85% of all tumors of the kidney. Its etiology is still largely undefined. Its incidence varies among countries, with the highest rates in North Americans and Scandinavians. Its incidence is steadily rising in the last ten years.

The location of the tumor suppressor gene on chromosome 3p has contributed to the understanding of tumor pathogenesis.

Renal cell carcinoma occurs nearly twice as often in men as in women. Patients are generally more than 40 years old at diagnosis, usually in the fifth to seventh decade of life. This tumor is more common among urban than rural residents, but it was not a consistent association with education or socio-economic status. Recently large epidemiologic studies showed an increased risk of renal-cell cancer in relation to tobacco smoking, with a relative risk of about 2 for current smokers. Other established risk factors are elevated body mass index (mainly in women) and a family history of the disease.

Occupational exposure to chemicals appears to have little significance, although associations with specific

products, such as asbestos fibres, have been reported. Some relationship has been observed between renal-cell cancer and hypertension, use of anti-hypertensives and kidney diseases, although this issue remains open to discussion.

Data are inconsistent on the role of nutrition, mainly for fats and proteins, while vegetable and fruit consumption seems to convey some protection on renal-cell cancer risk.

The risk of renal-cell cancer was not materially elevated in relation to coffee, tea and alcohol intake and, in women, oral contraceptive use, hormone replacement therapy, and menstrual factors.

### Palabras clave

Epidemiología, carcinoma renal, factores de riesgo, tabaco, índice de masa corporal, hipertensión, dieta, ocupación.

### Key words

Epidemiology, renal cell carcinoma, risk factors, tobacco, body mass index, hypertension, diet, occupation.

### Correspondencia

Dr. J. E. Robles  
Dpto. de Urología  
Clínica Universitaria  
Apto. 4209  
31080 Pamplona

### Introducción

Los tumores malignos del parénquima renal suponen alrededor de 2% de todos los nuevos casos de cáncer y de muerte por año, lo que les convierte en la duodécima patología tumoral más frecuente, con un rango entre 20.000 y 30.000 nuevos casos al año, tanto en los Estados Unidos de América como en la Unión Europea.

El 80-85% de todos los tumores del riñón son carcinomas renales, mayoritariamente adenocarcinomas, con una mortalidad mundial prevista para el año 2.000 superior a 100.000 pacientes. Originado a partir de las células del epitelio tubular renal, el carcinoma renal fue descrito por König en 1826. Se trata de un cáncer casi exclusivo de los adultos y que se presenta con una frecuencia doble en los varones. Aparece tanto en forma esporádica como hereditaria y su etiología sigue

siendo un enigma. No obstante, varios factores ambientales, ocupacionales, hormonales, celulares y genéticos se pueden considerar como influyentes en el desarrollo de esta neoplasia.

El nefroblastoma supone el 5-6% de los tumores renales parenquimatosos, pero más del 80% de los tumores renales en los niños. Descrito hace más de 150 años, debe su nombre al cirujano Wilms autor de la primera descripción patológica de este tumor en 1899. Se trata de un tumor embrionario originado a partir de células nefrogénicas similares al blastema, del que se reconoce una predisposición genética hereditaria así como su asociación con ciertas anomalías congénitas.

### Epidemiología descriptiva

#### a) Incidencia

En los Estados Unidos de América el carcinoma renal representa el 2% de todos los tumores malignos (1), con una tasa de incidencia de 4 a 6 nuevos casos por 100.000 habitantes y año (2), lo que supone unos 30.000 casos diagnosticados y unas 12.000 muertes por esta enfermedad en 1998 (3). Las tasas de carcinoma renal en ese país han aumentado de forma constante un 2% por años desde 1970 (1), incremento que parece más rápido entre los negros que entre los blancos (4), aunque ajustando estas tasas por edad los incrementos para el período 1975-1985 fueron similares entre los diferentes grupos raciales, oscilando entre 4,3 y 8,6 por 100.000 habitantes y año en el caso de los hombres y entre 2,4 y 5,8 por 100.000 habitantes y año en el de las mujeres (5). Con excepción de las norteamericanas de origen indio, la incidencia es algo más del doble entre los hombres que entre las mujeres (4).

Se registran tasas de incidencia elevadas ( $\geq 15/100.000$ ) en la República Checa, Islandia, Trieste y otras regiones del norte de Italia, así como en los estados del este de Alemania. Las tasas más bajas aparecen en Reino Unido, sur de Italia, Yugoslavia y Eslovenia (4-7/100.000) (6). Son igualmente bajas las tasas descritas en la India, China y Japón, así como en determinadas áreas de América Central (Puerto Rico) y de Sudamérica (Colombia) (7).

En los países de la Unión Europea el carcinoma renal significa el 3% de los tumores en el hombre y el 2% de los de la mujer (8). La tasa de incidencia global estimada varía de 3,9 por 100.000 habitantes para las mujeres a 8,6 por 100.000 habitantes para los hombres, siendo Austria, Alemania y Finlandia los países con mayor tasa (hasta 7,7-13,9 por 100.000) mientras que en los países del sur (España, Grecia y Portugal) esta

tasa de incidencia es tres veces menor (8). El carcinoma renal en los 15 países de la Unión Europea se presenta con frecuencia doble en hombres que en mujeres. La tasa de mortalidad para el carcinoma renal es de 2 a 4,5 por 100.000 para mujeres y hombres, respectivamente, esto es alrededor de 2-2,5% de las muertes (8).

En España este tipo de tumor representa el 2,9% de los tumores del varón y el 1,7% de los tumores de la mujer. La tasa de incidencia estandarizada por edad es de 1,9-8,8 por 100.000 habitantes, para mujeres y hombres, respectivamente. En nuestro país, con una tasa de mortalidad según sexo de 1,1-2,8 por 100.000, es responsable de 1,3-1,6% de las muertes (8).

#### **b) Edad:**

El carcinoma renal es raro en las dos primeras décadas de la vida, constituyendo menos del 2% de los tumores renales pediátricos (9). Aunque hay descritos casos en pacientes menores de 40 años, la incidencia se incrementa progresivamente a partir de esta edad para alcanzar el pico máximo en la séptima y octava décadas de la vida (1, 2).

La mayor tasa de incidencia en los hombres es más evidente a partir de los 50 años. También resulta más evidente la mayor incidencia entre los negros en edades jóvenes y es menos aparente en edades mayores (4).

El riesgo porcentual de desarrollar un carcinoma renal en un hombre de 40 años de 1,3%, y el riesgo de muerte por él de 0,5% (1).

#### **c) Supervivencia:**

El pronóstico de los pacientes diagnosticados de carcinoma renal ha mejorado substancialmente en los últimos años. La supervivencia actuarial relativa a 5 años se ha incrementado desde 36-39% en los años sesenta (4), hasta algo más de 50% en los pacientes diagnosticados entre 1974 y 1976 y hasta casi 60% para los diagnosticados entre 1983 y 1989 (1). Esta tendencia parece deberse a la mejora en la capacidad diagnóstica, y en particular a la amplia difusión de la ultrasonografía, lo que ha permitido el diagnóstico de un mayor número de carcinomas incidentales, con estadios más bajos (aunque no necesariamente), susceptibles de tratamiento curativo mediante cirugía (10).

#### **d) Factores genéticos:**

El carcinoma renal, como el cáncer de colon, el retinoblastoma o el cáncer de mama, ocurre tanto de forma esporádica (no hereditaria) como de forma familiar (hereditaria) (11). En muchos casos el carcino-

ma renal ocurre sin que se reconozca un patrón hereditario. Es probable que exista una cierta predisposición hereditaria: tener un familiar en primer grado diagnosticado de carcinoma renal incrementa el riesgo de padecerlo, pero este es un efecto modesto y probablemente menos fuerte que en el caso de otros tumores como mama y colon (12, 13).

El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América estima que aproximadamente el 4% de los carcinomas renales tienen carácter familiar (11). Existen tres formas de carcinoma renal hereditario (11): el carcinoma renal de células claras hereditario, el carcinoma papilar renal hereditario (14) y el carcinoma renal asociado con la enfermedad de Von Hippel Lindau. Estas formas familiares difieren de las esporádicas en que tienden a ser bilaterales, multifocales y en que afectan a pacientes más jóvenes (tercera a quinta décadas), lo que sugiere una predisposición genética para desarrollar este cáncer (12, 15).

Se han descrito algunos raros casos de carcinoma renal de células claras hereditarios (16), con un patrón autosómico dominante y un defecto citogenético caracterizado por una traslocación recíproca balanceada entre el brazo corto del cromosoma 3 y tanto el cromosoma 6 como el 8 (4, 12). Este fue el punto de partida para sucesivos análisis genéticos moleculares en pacientes con carcinoma renal no seleccionados que llevaron a determinar la existencia de una constante pérdida de ADN en el brazo corto del cromosoma 3 en el tejido tumoral de estos pacientes (17). Los estudios de esta región cromosómica en carcinomas renales, tanto esporádicos como familiares, revelaron pérdidas de material cromosómico desde 3p14 hasta 3p26 (18). El descubrimiento de que la enfermedad de Von Hippel Lindau (síndrome canceroso familiar, autosómico dominante, con una incidencia de carcinomas renales bilaterales entre 1/3 y 1/2 de los afectados) se encuentra también ligada al cromosoma 3 promovió la localización del gen responsable de esta enfermedad en el cromosoma 3p25 (19). El análisis de este gen en carcinomas renales esporádicos revela la pérdida de un alelo en más de 97% de los tumores (20), con frecuentes mutaciones puntuales (57% de estos tumores) o inactivación de la transcripción por hipermetilación en el alelo restante (21). Estos datos sugieren que el gen Von Hippel Lindau tiene características de gen supresor cuya inactivación contribuye al desarrollo tumoral (22).

La identificación de este gen Von Hippel Lindau ha permitido demostrar su mutación en aproximadamente 75% de los pacientes con carcinoma renal familiar

en la enfermedad de Von Hippel Lindau (15), pero se han identificado pérdidas de material cromosómico en otras regiones distintas del cromosoma 3 en el caso del carcinoma renal papilar hereditario (14).

#### e) Factores socioeconómicos:

La incidencia y mortalidad de los carcinomas renales es generalmente mayor en zonas urbanas que en zonas rurales (4). Esta diferencia urbana-rural es más aparente en el caso de los hombres, y probablemente tiene relación con el consumo de cigarrillos. También puede estar influenciada por la diferencia en la disponibilidad de atención médica entre áreas urbanas y rurales.

Las estadísticas de mortalidad por carcinoma renal no han demostrado una relación clara con el nivel educacional. Los estudios caso-control al respecto no han indicado un efecto de algunas variables relacionadas con la clase social como puede ser el nivel educacional, aunque existen algunos estudios en Oklahoma y Dinamarca que muestran una relación inversa con la educación (23), o un significativo mejor nivel educacional entre los pacientes afectados de carcinoma renal (24).

El nivel económico parece tener una relación muy pequeña con el carcinoma renal (4), aunque en algún estudio se demuestra una débil asociación entre bajo estatus socio-económico y carcinoma renal (25).

#### Nefroblastoma:

El nefroblastoma o tumor de Wilms es el tumor renal maligno infantil más frecuente en todas las regiones del mundo (26), con una incidencia global de 7,8 casos por millón de niños menores de 15 años (9, 27). Aproximadamente, 80% de los niños con este tumor tienen entre 1 y 5 años de edad, con un pico de incidencia entre los 3 y 4 años (9, 26). No se ha demostrado aumento en la incidencia de este tumor en el período 1974-1001 (27). Aunque ocurre con casi igual frecuencia en ambos sexos, su incidencia es discretamente superior en niñas (8,7 por millón) (27). Se aprecian tasas discretamente más elevadas entre los negros en Estados Unidos de América y menores hasta en 3-4 veces en los países asiáticos (China, India, Filipinas, Japón) (28, 29). Esta variación en la incidencia entre los grupos étnicos implica que la predisposición genética juega un papel importante en la etiología este tumor. Aparece con más frecuencia en niños hasta 4 años de edad (tasa de incidencia 17,5 por millón), disminuyendo su incidencia posteriormente (26, 28).

Es bien conocida la asociación entre el tumor de

Wilms y ciertas anomalías congénitas, incluyendo aniridia esporádica, hemihipertrofia corporal y anomalía genitourinarias (criptorquidia e hipospadias) (8). El nefroblastoma ocurre también con mayor frecuencia en niños con raros síndromes polimalformativos como los de Beckwith-Wiedemann, Denys-Drash y Perlman (30).

La epidemiología genética del tumor de Wilms es compleja, habiéndose descrito un gen, denominado WT1, localizado en el brazo corto del cromosoma 11p13, relacionado con las anomalías genitourinarias, y del que se han descrito delecciones y mutaciones en el ADN de tumores de Wilms esporádicos, incluyendo un 50% de pérdida de la heterocigosidad. Se ha descrito también un segundo gen ligado a este tumor, el WT2, localizado en el cromosoma 11p15.5 y relacionado con el síndrome de Beckwith-Wiedemann, así como otras anomalías (pérdida de heterocigosidad) en el cromosoma 16q, estas últimas relacionadas con la progresión más que con el inicio del tumor (30).

El nefroblastoma es el tumor infantil con pronóstico más favorable, 88% de supervivencia a 5 años (1).

No existe ninguna evidencia que pruebe relación alguna entre el tumor de Wilms y cualquier exposición de los padres a los factores de riesgo carcinogénico (27).

#### Epidemiología analítica

Varios factores ambientales, hormonales, celulares, genéticos y ocupacionales han sido estudiados como posibles factores causales en el desarrollo del carcinoma renal. Casi toda la información sobre estos factores de riesgo del carcinoma renal proviene de estudios tipo caso-control, realizados en varios países (Canadá, Dinamarca, Estados Unidos de América, Austria, Inglaterra, Francia, Finlandia, Italia y China) y con un número variable de pacientes (desde 64 hasta 1.732) y de casos control (desde 197 hasta 2.309) (4). Además, a pesar de haberse identificado varios de ellos, se conoce relativamente poco a propósito de los mecanismos por los cuales estos factores contribuyen al desarrollo del carcinoma renal.

#### a) Tabaco:

En numerosos estudios epidemiológicos el consumo de cigarrillos se ha relacionado con un incremento en el riesgo de carcinoma renal (2,4,22). Según éstos, se supone que 1 de cada 4 casos de carcinoma renal en los hombres y 1 de cada 10 de este tipo de tumor en las mujeres pudieran deberse al consumo de ciga-

rrillos (31). Esto es, en Europa el tabaco y el carcinoma renal se relacionan en un 45% de las ocasiones (8). En general, los riesgos relativos pueden considerarse como moderados, variando entre 1,3 y 2,3 para los fumadores ocasionales y entre 2 y 3 para los grandes fumadores (33, 34). Además el riesgo se incrementa, en ambos sexos, con la intensidad y la duración del consumo de cigarrillos, sobre todo según el número de paquetes de cigarrillos consumidos por año, de manera que el mayor riesgo aparece en fumadores de más de 30 años de evolución y sobre todo en los consumidores de cigarrillos sin filtro (35). Existe también un efecto de cesación según el cual, por ejemplo, los exfumadores de más de 15 años de evolución tienen un riesgo inferior en 75-80% a los fumadores (33).

No se ha demostrado relación alguna entre el carcinoma renal y otros tipos de tabaco (cigarrillos puros, tabaco consumido en pipa) (33), excepto con el tabaco de mascar (35).

Recientemente se ha demostrado también una relación entre los fumadores pasivos de cigarrillos y el carcinoma renal (36).

No se sabe que constituyente de los cigarrillos es responsable del carcinoma renal, aunque al menos una sustancia, la N-nitrosodimetilamina, es cancerígena experimentalmente (33).

#### **b) Obesidad:**

En todos los estudios etiológicos se ha demostrado una asociación positiva entre un peso excesivo (peso relativo) y un riesgo incrementado de carcinoma renal (2, 4, 35, 36). Además, ésta relación aparece en ambos sexos pero es más fuerte en el caso de las mujeres (32, 36, 37). No se conoce el mecanismo de esta asociación (38), pero no parece tratarse simplemente de factores relacionados con el tipo de la dieta (4, 25, 39), con la ingesta calórica o con el nivel de actividad física (38), sino con variaciones en el metabolismo, el balance energético o el estado hormonal (32). La obesidad pudiera actuar promoviendo cambios hormonales, tales como un incremento en los niveles de estrógenos endógenos, una disminución de los niveles de progesterona, un incremento en la producción de insulina y cortisol e incluso un aumento en la resistencia a la acción de la insulina (4, 38, 40).

Virtualmente todas las variables antropométricas (peso, peso máximo, variaciones en el peso en relación con la edad o a lo largo del tiempo, índice de masa corporal, superficie corporal, etc.) se asocian con un incremento en la incidencia de carcinoma renal (38,

40), que puede incluso llegar a multiplicarse por un factor tres (38), pero los mejores predictores parecen ser el índice de masa corporal y el máximo peso (35, 40).

#### **c) Analgésicos:**

Algunos estudios han descrito unos riesgos moderadamente elevados entre los consumidores habituales de analgésicos conteniendo fenacetina y el carcinoma renal (23, 36). Incluso se ha sugerido en algunos estudios una posible relación con otros tipos de analgésicos como el paracetamol y los salicilatos (41). Los resultados de amplios estudios al respecto señalan que no hay asociación entre el carcinoma renal y el consumo habitual de analgésicos, cualquiera que sea su tipo: fenacetina, paracetamol, salicilatos y pirazolonas (42).

No se ha demostrado tampoco relación alguna con la cantidad de analgésicos consumida ni con la edad de este consumo (42).

#### **d) Diuréticos:**

En al menos 16 estudios epidemiológicos publicados durante los últimos 10 años se pretende buscar la relación entre la terapia con diuréticos y un incremento en el riesgo de carcinoma renal (43). La magnitud de esta asociación es variable, desde un 30-40% hasta un riesgo de dos a cinco veces mayor de carcinoma renal, especialmente entre las mujeres (4, 40, 41, 44). Este efecto de los diuréticos parece independiente de la causa primaria de su indicación, esto permanece incluso tras haber ajustado el mismo para la hipertensión (hipertensas y no hipertensas) (45, 46). Existen datos discrepantes al respecto (47, 48) que asocian el incremento del riesgo con otras medicaciones antihipertensivas no diuréticas (2).

Aunque no se conoce el mecanismo de esta asociación, en estudios experimentales se ha demostrado una asociación entre la furosemida y la hidroclorotiazida, los diuréticos más utilizados, con adenomas tubulares y adenocarcinomas en ratas. Además, estos productos actúan directamente sobre el túbulo renal, lugar de origen del carcinoma y su utilización se ha incrementado en más de 50% en los últimos veinte años (4).

#### **e) Dieta:**

El papel de la dieta en el desarrollo del carcinoma no se conoce con certeza. Desde hace más de veinticinco años, varios estudios han relacionado la mortalidad por carcinoma renal con el consumo de grasas y proteínas (2, 4). Los estudios tipo caso-control han

encontrado riesgos elevados para el consumo de carne, leche, margarina y grasas vegetales, así como una tendencia a la disminución en el riesgo con la ingesta aumentada de frutas y verduras (25, 38). Además, se ha descrito una asociación entre el carcinoma renal con la ingesta elevada de proteínas independientemente de la ingesta de grasas y del aporte calórico total (49).

Sin embargo, en el estudio más amplio llevado a cabo hasta ahora se ha puesto de manifiesto que existe una asociación significativa entre el carcinoma renal y la cantidad total de energía de la dieta (50), precisándose incluso que el riesgo se incrementa con el consumo de carnes, fritas o salteadas, muy hechas. Las carnes así cocinadas generan gran cantidad de aminas heterocíclicas que son cancerígenas, al menos experimentalmente (51).

Las grasas saturadas y monoinsaturadas, pero no las poliinsaturadas, parecen incrementar el riesgo de carcinoma renal (25). Según esto, especialmente en las mujeres, pudiera existir alguna relación entre la ingesta de productos como la leche entera, el queso, el yogur, las mantequillas, los pasteles y los chocolates con el carcinoma renal (25), aunque actualmente no hay datos concluyentes (51).

La opinión en cuanto al efecto protector de las frutas y verduras es casi unánime (25, 40), en especial las naranjas, las verduras del tipo de las crucíferas (berzas, nabos, etc) y las de hojas oscuras (acelgas, etc). Este efecto protector está en relación con la vitamina C, los beta-carotenos y algunos fenoles con demostrado efecto antiproliferativo (49).

Al respecto de los micronutrientes, no existe asociación entre la ingesta de vitaminas y el desarrollo del carcinoma renal (25, 40), aunque con alguna discordancia en lo referente a la vitamina E (49). Lo mismo puede decirse a propósito de los minerales, con algún dato aislado relacionado con el magnesio (49) y el calcio (40).

#### **f) Café, alcohol y otras bebidas:**

Numerosos estudios correlacionan la distribución del carcinoma renal y el consumo per cápita de café, aunque otros estudios de tipo caso-control no confirman esta relación (2, 4, 49, 52). Se ha descrito un riesgo dos veces mayor, en ambos sexos, con el consumo de café descafeinado y sin relación dosis-respuesta (4), mientras que otros estudios muestran un incremento del riesgo sólo en mujeres que consumen café normal (50). Por otra parte, los resultados de algunos estudios apuntan una relación inversa en las mujeres que consumen abundante café al día (4).

Tomadas en su conjunto, estas informaciones indican que el consumo de café no incrementa significativamente el riesgo de carcinoma renal pues su influencia puede estar mediada por otras variables (tabaco, por ejemplo) (4).

Aunque varios estudios correlacionaban también el consumo *per cápita* de alcohol y la mortalidad por carcinoma renal, estos datos no se han confirmado posteriormente (4) e incluso en un reciente estudio se ha demostrado una relación inversa significativa entre el consumo de alcohol y el riesgo de carcinoma renal (23, 35, 50). Este curioso efecto es más aparente entre las mujeres que consumen vino, probablemente en relación con el diferente metabolismo del etanol (50).

Se ha descrito un incremento del riesgo de carcinoma renal entre los consumidores de té, principalmente entre las mujeres (4), así como un incremento en la mortalidad por este tipo de tumor entre los hombres que consumían grandes cantidades de té (10 o más tazas al día) (36). Estudios amplios y recientes (50) no encuentran asociación entre el consumo de té y el carcinoma renal, en ambos sexos.

#### **g) Antecedentes clínicos y familiares:**

Los antecedentes de hipertensión arterial se han asociado también con el carcinoma renal (34, 35, 48). En algunos estudios, sin embargo, esta relación desaparece cuando se ajustan los datos para la ingesta de diuréticos o de otros antihipertensivos (53, 54).

Actualmente se piensa que existen riesgos moderados de carcinoma renal en pacientes que toman diuréticos, otros antihipertensivos y pacientes hipertensos (48, 13). Puesto que la utilización de diuréticos, beta-bloqueantes y otros antihipertensivos se correlaciona estrechamente con la hipertensión arterial es difícil diferenciar los efectos por separado de la hipertensión y de su tratamiento sobre el riesgo de carcinoma. También es posible que la prescripción de los fármacos antihipertensivos esté en relación con la severidad de la hipertensión (43, 48). Sea como fuere, no se conocen los factores de riesgo en concreto, ni los mecanismos involucrados, aunque estos pueden guardar relación con las sustancias vasoactivas involucradas en la hipertensión (ciertos protooncogenes, factores de crecimiento y Angiotensina II) (55).

Algunas otras entidades clínicas se han asociado en estudios analíticos epidemiológicos con el carcinoma renal, principalmente la litiasis renal (13), las infecciones del aparato urinario, sobre todo la localización vesical (36), las afecciones cardiovasculares como el

## ARTICULOS DE REVISION

infarto de miocardio (36), algunas enfermedades tiroideas (13, 56) y otros trastornos metabólicos como la diabetes (13, 57). También se ha descrito un incremento en el riesgo en mujeres sometidas a transfusiones sanguíneas (40).

Aunque existen pocos estudios al respecto, se ha demostrado una cierta asociación entre determinados factores reproductivos y hormonales con el riesgo de desarrollo de carcinoma renal. Se ha descrito una asociación positiva con la paridad (32, 36), más aparente en mujeres multíparas con 5 o más hijos, sin que parezca existir relación con la edad del primer parto (36, 58). Puede especularse sobre la hiperfiltración glomerular como el posible mecanismo por el cual la paridad afecta la carcinogénesis renal (59).

También existe una asociación entre las mujeres que han sido sometidas a histerectomía con anexectomía (58) y el carcinoma renal, probablemente en relación con los cambios hormonales secundarios.

Se describe un riesgo de carcinoma renal reducido entre las mujeres que toman anticonceptivos orales, particularmente en las no fumadoras (36, 58), la mayor edad para el primer parto y para la menarquía (58). No se ha encontrado relación con la edad de la menopausia o con la administración de hormonoterapia estrogénica sustitutiva (58).

Otras entidades clínicas menos comunes se han asociado con aumento del riesgo de carcinoma renal, tales como la poliquistosis renal del adulto o la enfermedad quística renal adquirida de los pacientes en insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento dialítico sustitutivo (4, 13, 60). En estos pacientes urémicos factores de crecimiento hormonales (andrógenos/estrógenos) actuarían sobre la célula epitelial tubular iniciando la proliferación (61).

Es probable que exista alguna predisposición hereditaria en el carcinoma renal, además de los casos asociados con enfermedades como la de von Hippel Lindau, como se ha expuesto previamente (12-15, 22).

### h) Exposición ocupacional:

El carcinoma renal no se considera como un tumor asociado a riesgos ocupacionales (4). Sin embargo, se describen riesgos más elevados de carcinoma renal entre los trabajadores expuestos al asbesto (industrias del aislamiento, astilleros), al cadmio y al plomo inorgánico (fundiciones) (62).

La exposición a los hidrocarburos se relaciona con el carcinoma renal en los trabajadores de altos hornos e industrias del hierro y del acero, en contacto con elevados niveles de hidrocarburos aromáticos policíclicos (4, 63). También, entre los trabajadores de las tintorerías expuestos al tetracloretileno (62, 64), y entre los expuestos a los productos derivados del petróleo (62), incluyendo trabajadores de refinerías, de gasolineras o aquellos en contacto con el queroseno, el gasóleo de calefacción o el gasoil (4, 62, 64).

Otros grupos relacionados con riesgo elevado de carcinoma renal incluyen madereros y trabajadores forestales, trabajadores sanitarios (médicos y dentistas), camioneros, trabajadores de la industria del papel impreso, bomberos, pintores e incluso arquitectos y veterinarios (4, 64, 65).

### 1) Otras exposiciones:

La exposición a las radiaciones ionizantes parece incrementar, aunque de forma débil, el riesgo de padecer carcinoma renal (4). Este riesgo parece significativamente mayor entre las mujeres que reciben radiación tanto con fines diagnósticos como terapéuticos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kosary CL, McLaughlin JK. Kidney and renal pelvis. In: Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al, eds. SEER cancer statistics review, 1973-1990. Bethesda, Md.: National Cancer Institute, 1993. (NIH publication no. 93-2789, XI.1-XI.22).

2. Tavani A, La Vecchia C. Epidemiology of renal-cell carcinoma. *J Nephrol* 1997;10:93-106.

3. American Cancer Society. Cancer facts & figures - 1998. Atlanta: American Cancer Society, 1998.

4. McLaughlin JK, Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. Renal cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. Cancer epidemiology and prevention, pp. 1142-1155. Oxford: Oxford University Press, 1996.

5. Devesa SS, Silverman DT, Young JL Jr, et al. Comparison of the descriptive epidemiology of urinary tract cancer. *Cancer Causes Control* 1990;1:133-141.

6. Levi F, Lucchini F, Boyle P, Negri E, La Vecchia C. Cancer incidence and mortality in Europe, 1988-92. *J Epidemiol Biostat* 1998;3:295-361.

7. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J.

## ARTICULOS DE REVISION

Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:594-606.

8. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;7:1075-1107.

9. Geller E, Smergel EM, Lowry PA. Renal neoplasms of childhood. *Radiol Clin North Am* 1997;35:1391-1413.

10. Bono AV, Lovisolo JAJ. Renal cell carcinoma - Diagnosis and treatment: State of the Art. *Eur Urol* 1997;31 (suppl 1):47-55.

11. Linehan WM, Klausner RD. Renal carcinoma. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1997.

12. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:865-875.

13. Schlehofer B, Pommer W, Mellemgaard A, et al. International renal-cell-cancer study. VI. The role of medical and family history. *Int J Cancer* 1996;66:723-726.

14. Zbar B, Tory K, Merino M, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;151:561-566.

15. Linehan WM, Cordon-Cardo C, Isaacs W. Molecular biology of genitourinary cancers. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of Oncology*, pp. 1253-1270. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1996.

16. Cohen AJ, Li FP, Berg S, et al. Hereditary renal-cell carcinoma associated with a chromosomal translocation. *N Engl J Med* 1979; 301: 592-595.

17. Kovacks G, Erlandsson R, Boldy F, et al. Consistent chromosome 3p

deletion and loss of heterozygosity in renal cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 1571-1575.

18. Maher ER, Yates JRW. Familial renal cell carcinoma: clinical and molecular genetic aspects. *Br J Cancer* 1991; 63: 176-179.

19. Latif F, Tory K, Gnarra J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317-1320.

20. Gnarra JR, Tory K, Weng Y, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994; 7: 85-90.

21. Herman JG, Latif F, Weng Y, et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 9700-9704.

22. Chen F, Kishida T, Duh FM, et al. Suppression of growth of renal cell carcinoma cells by the von Hippel-Lindau tumor suppressor gene. *Cancer Res* 1995;55:4804-4807.

23. Mellemegaard A, Engholm G, McLaughlin JK, et al. Risk of renal cell carcinoma in Denmark. I. Role of socioeconomic status, tobacco use, beverages, and family history. *Cancer Causes Control* 1994;5:105-113.

24. Benhamou S, Lenfant MH, Ory-Paoletti C, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in a French case-control study. *Int J Cancer* 1993;55:32-36.

25. Mellemegaard A, McLaughlin JK, Overvad K, Olsen JH. Dietary risk factors for renal cell carcinoma in Denmark. *Eur J Cancer* 1996;32A:673-682.

26. Birch JM, Breslow N. Epidemiologic features of Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1157-1178.

27. Gurney JG, Davis S, Severson RK, et al. Trends in cancer incidence among children in the U.S.. *Cancer* 1996;78:532-541.

28. Chow WH, Linet MS, Liff JM, Greenberg RS. Cancers in children. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*, pp. 1331-1369. Oxford: Oxford University Press, 1996.

29. Miller RW, Young JL Jr, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995;75 (suppl 1):395-405.

30. Green DM, Breslow EN, Beckwith JB, et al. Screening of children with hemihypertrophy, aniridia, and Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with Wilms' tumor: a report of the National Wilms' Tumor Study. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:188-192.

31. Grundy P, Coppes MJ, Haber D. Molecular genetics of Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:1201-1215.

32. Benichou J, Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS, Fraumeni JF. Population attributable risk of renal cell cancer in Minnesota. *Am J Epidemiol* 1998;148:424-430.

33. McLaughlin JK, Lindblad P, Mellemegaard A, et al. International renal-cell cancer study. I. Tobacco use. *Int J Cancer* 1995;60:194-198.

34. Coughlin SS, Neaton JD, Randall B, Sengupta A. Predictors of mortality from kidney cancer in 332,547 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Cancer* 1997;79:2171-2177.

35. Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL. The epidemiology of renal cell carcinoma. A second look. *Cancer* 1995; 75:2552-2557.

36. Kreiger N, Marrett LD, Dodds L, Heldicht S, Darlington GA. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population based case-control study. *Cancer Causes Control* 1993;4:101-110.

37. Mellemegaard A, Engholm G, McLaughlin JK, et al. Risk of renal cell

## ARTICULOS DE REVISION

- carcinoma in Denmark. III. Role of weight, physical activity, and reproductive factors. *Int J Cancer* 1994;56:66-71.
38. Mellempgaard A, Linblad P, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. III. Role of weight, height, physical activity, and use of amphetamines. *Int J Cancer* 1995;60:350-354.
39. Wolk A, Linblad P, Adami HO. Nutrition and renal cell cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:5-18.
40. Prineas RJ, Folsom AR, Zhang ZM, Sellers TA, Potter J. Nutrition and other risk factors for renal cell carcinoma in postmenopausal women. *Epidemiology* 1997;8:31-36.
41. Linblad P, McLaughlin JK, Mellempgaard A, Adami HO. Risk of kidney cancer among patients using analgesics and diuretics: a population-based cohort study. *Int J Cancer* 1993;55:5-9.
42. McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, et al. International renal-cell cancer study. II. Analgesics. *Int J Cancer* 1995;60:345-349.
43. Heath CW, Lally CA, Calle EE, McLaughlin JK, Thun MJ. Hypertension, diuretics, and antihypertensive medications as possible risk factors for renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1997;145:607-613.
44. Grove JS, Nomura A, Severson RK, Stemmermann GN. The association of blood pressure with cancer incidence in a prospective study. *Am J Epidemiol* 1991;134:942-947.
45. Mellempgaard A, Moller H, Olsen JH. Diuretics may increase risk of renal cell carcinoma. *Cancer Causes Control* 1992;3:309-312.
46. Hiatt RA, Tolan K, Quesenberg CP. Renal cell carcinoma and thiazide use: a historical case-control study. *Cancer Causes Control* 1994;5:319-325.
47. McCredie M, Stewart JH. Risk factors for kidney cancer in New South Wales, Australia. II. Urologic disease, hypertension, obesity, and hormonal factors. *Cancer Causes Control* 1992;3:323-331.
48. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, et al. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer* 1995;63:216-221.
49. Chow WH, Gridley G, McLaughlin JK, et al. Protein intake and risk of renal cell cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1131-1139.
50. Wolk A, Gridley G, Niwa S, et al. International renal cell cancer study. VII. Role of diet. *Int J Cancer* 1996;65:67-73.
51. Munro IC, Kennepohl E, Erickson RE, et al. Safety assessment of ingested heterocyclic amines: initial report. *Regul Toxicol Pharmacol* 1993;17:S1-S109.
52. Stensvold Y, Jacobsen BK. Coffee and cancer: a prospective study of 43,000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1994;5:401-408.
53. Hiatt RA, Tolan K, Quesenberg CP Jr. Renal cell carcinoma and thiazide use: a historical, case-control study. *Cancer Causes Control* 1994;5:319-325.
54. Weinmann S, Glass AG, Weiss NS, et al. Use of diuretics and other antihypertensive medications in relation to the risk of renal cell cancer. *Am J Epidemiol* 1994;140:792-804.
55. Stumm G, Eberwein S, Rostock-Wolf S, et al. Concomitant overexpression of the EGFR and erbB-2 gene in renal cell carcinoma (RCC) is correlated with de differentiation and metastasis. *Int J Cancer* 1996;69:17-22.
56. Rosenberg AG, Dexeus F, Swanson DA, von Eschenbach AC. Relationship of thyroid disease to renal-cell carcinoma. An epidemiologic study. *Urology* 1990;35:492-498.
57. Adami HO, McLaughlin J, Ekbohm A, et al. Cancer risk in patients with diabetes mellitus. *Cancer Causes Control* 1993;2:307-314.
58. Linblad P, Mellempgaard A, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones. *Int J Cancer* 1995;61:192-198.
59. Neuringer JR, Brenner BM. Hemodynamic theory of progressive renal disease: a 10-year update in brief review. *Am J Kidney Dis* 1993;22:98-104.
60. Ishikawa I, Kovacks G. High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology* 1993;22:135-139.
61. Concolino G, Lubrano C, Ombres M, et al. Acquired cystic kidney disease: the hormonal hypothesis. *Urology* 1993;41:170-175.
62. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995;61:601-605.
63. Sharpe C, Rochon J, Adam J, et al. Case-control study of hydrocarbon exposures in patients with RCC. *Can Med Assoc J* 1989;140:1309-1318.
64. Delahunt B, Bethwaite PB, Nacey JN. Occupational risk for renal cell carcinoma. A case-control study based on the New Zealand Cancer Registry. *Br J Urol* 1995;75:578-582.
65. Sinks T, Lushniak B, Haussler BJ, et al. Renal cell cancer among paper-board printing workers. *Epidemiology* 1992;3:483-489.