

11246



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INCIDENCIA DE OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS
EN UNA COHORTE DE PACIENTES
NEFRECTOMIZADOS POR CARCINOMA RENAL

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN UROLOGIA

P R E S E N T A :

MANUEL ARNOLDO BARRERA SOLIS

ASESOR DE TESIS: GUILLERMO FERIA BERNAL



MEXICO, D. F.

AGOSTO 2005

m347422



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES
MÉDICAS**

OFICIO FMED/SEM/1798/2005

ASUNTO: Autorización del trabajo de investigación
del Dr. Manuel Arnoldo Barrera Solís.

DR. ISIDRO AVILA MARTÍNEZ
SECRETARIO DE SERVICIOS ESCOLARES
DE LA FACULTAD DE MEDICINA
Presente.

Estimado Dr. Avila Martínez:

Me permito informar a usted que el **Dr. Manuel Arnoldo Barrera Solís**, alumno del curso de especialización en **Urología** en el **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"**, presenta el trabajo de investigación intitulado ***"Incidencia de otras neoplasias malignas en una cohorte de pacientes nefrectomizados por carcinoma renal"***.

De conformidad con el artículo 23 capítulo 5º. de las Normas Operativas del Plan Unico de Especializaciones Médicas (PUEM) se considera que cumple con los requisitos para validarlo como el trabajo formal de Investigación que le otorga el derecho de la diplomación como especialista.

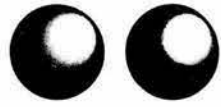
Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cd. Universitaria, D. F. a 2 de agosto de 2005

JEFE DE LA SUBDIVISIÓN

DR. LEOBARDO C. RUIZ PÉREZ

LCRP*ajr.



INCMNSZ

VO.

DR. LEOBARDO C, RUIZ PEREZ
FEFE DE LA SUBDIVISION DE
ESPECIALIZACIONES MEDICAS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

México, D.F., a 04 de julio de 2005.

Dr. Leobardo Ruiz Pérez
Jefe de la Subdivisión de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UNAM
Presente

Por medio del presente, comunico a usted que por parte de esta Dirección de Enseñanza no tiene inconveniente alguno para que el **DR. MANUEL ARNOLDO BARRERA SOLIS**, médico residente del último año de la especialidad de Urología para que realicé los trámites necesarios para obtener su Diploma Universitario con el artículo publicado **"Incidencia de otras neoplasias malignas en una cohorte de pacientes nefrectomizados por carcinoma renal"**.

Atentamente,

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza



LFUD*rrl.

INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Investigación

Tradición Servicio

Asistencia Docencia

20007700

- Vasco de Quiroga 15,
- Delegación Tlalpan
- C.P. 14000 México, D.F.
- Tel. 54-87-09-00



Incidencia de otras neoplasias malignas en una cohorte de pacientes nefrectomizados por carcinoma renal

Manuel Barrera,* Pedro Palacios,** Fernando León,**
Víctor Figueroa,*** Guillermo Feria,**** Fernando Gabilondo*****

RESUMEN

Objetivo. Determinar la asociación entre cáncer renal primario y el riesgo de desarrollar otras neoplasias malignas. **Material y métodos.** Se analizó de manera retrospectiva una serie de 132 pacientes a los que se les realizó nefrectomía por el diagnóstico de cáncer renal entre 1987 y el 2004. La frecuencia de otras neoplasias malignas se clasificó como previa, simultánea y subsecuente. Se compararon los resultados observados en nuestra serie con los esperados según el SEER Review 2001 (EUA) para determinar si los pacientes con cáncer renal tienen o no mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia maligna durante los 60.4 meses de seguimiento promedio. **Resultados.** Al menos otra neoplasia maligna se presentó en 19 pacientes (14.4%) siendo antecedente en cinco (26.3%), simultáneo tres (15.7%) y subsecuentes 11 (57.8%). Las neoplasias más frecuentes en el sexo masculino fueron carcinoma de próstata (tres) y CCT vesical (tres) mientras que en sexo femenino fueron carcinoma de mama (dos), piel (dos) y CACU (dos). Tres pacientes presentaron más de una neoplasia extra (2.2%). Otras neoplasias encontradas fueron linfoma Hodgkin (uno), linfoma no Hodgkin (uno), adenocarcinoma gástrico (uno), carcinoma de colon (uno), carcinoma de vesícula biliar (uno), leucemia granulocítica crónica (uno) y glioblastoma multiforme (uno). Comparado el número observado con el número esperado por edad y sexo hubo una frecuencia mayor de cáncer de vejiga en el hombre y linfoma de Hodgkin y leucemia granulocítica crónica en la mujer ($p < 0.05$). **Conclusiones.** La frecuencia de otra neoplasia maligna fue de 14.4% en forma global. Estos pacientes presentan con más frecuencia otras neoplasias malignas que una muestra de población general. La mayoría de los tumores fueron subsecuentes. Existe una frecuencia de tumores distinta por géneros. En el hombre la neoplasia con frecuencia mayor a la esperada fue vejiga y en la mujer linfoma Hodgkin y leucemia granulocítica crónica.

Palabras clave: Carcinoma renal, neoplasia maligna múltiple.

ABSTRACT

Objective. To determine the association between renal cell carcinoma and the risk to develop other primary malignant neoplasm. **Material and methods.** We analyzed 132 patient retrospectively that were treated with

* Departamento de Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

nephrectomy for the diagnosis of primary renal cell carcinoma between the period of 1987 and 2004. The frequency of other primary malignancies was classified as previous, simultaneous and subsequent. The observed result in our series were compared to those expected according to the SEER review 2001 (USA) to determine if the patients with renal cell carcinoma have an increased risk to develop another malignant neoplasm during a 60.4 months follow-up period. **Results.** Other primary neoplasm were present in 19 patient (14.4%) being 5 (26.3%) Previous, 3 (15.7%) simultaneous and 11 (57.8%) subsequent. The most frequent neoplasm found in males were prostate (3), bladder (3) and in female were breast (2), skin (2) and cervix carcinoma (2). Three patients had more than one neoplasm (2.2%). Other neoplasm found were Hodgkin's lymphoma (1), non-Hodgkin lymphoma (1) gastric adenocarcinoma (1), colon adenocarcinoma (1), biliar duct carcinoma (1), chronic granulocytic leukaemia (1) and multiform grioblastoma (1). Comparing the observed number with the expected number adjusted to age and gender there was an increased frequency of bladder cancer in males and Hodgkin's lymphoma and chronic granulocitica leukaemia en females ($p = < 0.05$). **Conclusions.** Globally there were other primary neoplasm in 14.4% of the patients. These patients present more frequently other malignant neoplasm compared to a general population sample. The majority of the tumors were subsequent. There is a distinct distribution of the neoplasm by gender. In males bladder cancer was more frequent than expected and in females were Hodgkin's lymphoma and chronic granulocit leukaemia.

Key words: Renal cell carcinoma, multiple primary malignancies.

INTRODUCCIÓN

El término neoplasia maligna múltiple fue descrito inicialmente por Warren y Gate en 1933, como neoplasias primarias que tienen un contexto clínico distinto y en las que se excluya la posibilidad de que una sea metástasis de la otra.¹ Los tumores urogenitales forman parte de esta entidad hasta en 13.5% como lo reportaron Ray y cols.² Por otra parte, estudios basados en autopsias reportan que los tumores urogenitales se presentan con otros tumores malignos con una frecuencia de 30 a 42%.³ El estudio de esta asociación es importante para poder reconocer individuos con alto riesgo de desarrollarlas, crear nuevos programas de seguimiento, así como estrategias de prevención y estudiar el efecto de carcinógenos comunes como el trabajo y el alcohol así como alteraciones genéticas.⁴ El carcinoma renal ha sido asociado con otras neoplasias primarias incluyendo próstata,^{5,6} vejiga,⁷ linfoma no Hodgkin,⁸ recto,⁹ melanoma y pulmón.⁹ Este estudio analiza si las personas con diagnóstico de cáncer renal tienen mayor riesgo de desarrollar otra neoplasia maligna.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los archivos disponibles de 132 pacientes a los que se les realizó nefrectomía radical por el diagnóstico de carcinoma renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre el periodo de 1987 y 2004. La fecha de diagnóstico se consideró aquella en la que se les realizó la cirugía. Se registraron otras neoplasias malignas detectadas a los pacientes estudiados y se clasificaron como previas, simultáneas y subsecuentes utilizando los criterios establecidos por Warren y Gates.¹ Las neoplasias simultáneas fueron aquellas que se diagnosticaron dentro de un plazo de tres meses después de la cirugía de riñón. En el *cuadro 1* se muestran las características demográficas y en el *cuadro 2* las características de los tumores renales. El seguimiento promedio fue de 60.4 ± 49.66 meses. El número de neoplasias observado en esta muestra se comparó con el número esperado de cada neoplasia para la población general, ajustado a edad y sexo según los datos del SEER revisión 2001 de los Estados Unidos (Surveillance, Epidemiology and End Results).¹⁰ Excluimos

Cuadro 1. Características demográficas.

Nefrectomías	132
Radicales	126
Parciales	6
Edad (media)	51 (26-84)
Mujeres	64 (48.4%)
Hombres	68 (51.6%)
Izquierdo	60 (45.4%)
Derecho	72 (54.6%)
Bilateral	4 (3.0%)
Seguimiento	60.4 + 49.66

Cuadro 2. Características oncológicas

	No. (%)
Estadio	
T1a	15 (11.3)
T1b	28 (21.2)
T2	52 (39.3)
T3a	20 (15.5)
T3b	13 (9.8)
T4	2 (1.5)
Ganglios positivos	4 (3.0)
Histología	
Células claras	124 (93.9)
Papilar	5 (3.9)
Conductos colectores	2 (1.4)
Cromóforo	1 (0.8)
Furhman	
0	11(8.3)
1	26 (19.7)
2	59 (44.7)
3	24 (18.2)
4	12 (9.1)

todos los tumores previos y la mitad de los sincrónicos eliminando de este modo el sesgo de selección según la metodología empleada por Begg y cols.¹¹ Se dividió el número observado entre el número esperado para determinar la frecuencia estandarizada que significa el riesgo mayor de desarrollarlas. Se utilizó el método de probabilidad Bayesiana para comparar las dos poblaciones considerando significativa aquella menor a 0.05. La descripción de los valores numéricos se hizo mediante promedio y desviación estándar. Para describir variables categóricas usamos me-

dia con intervalo mínimo y máximo. Las variables dicotómicas se reportaron con frecuencias absoluta y relativa.

RESULTADOS

De los 132 pacientes analizados 19 presentaron otras neoplasias (14.40%) y más de una en tres pacientes (2.2%), de las cuales cinco eran previas (26.3%), tres sincrónicas (15.8%) y 11 subsecuentes (57.9%) (*Cuadro 3*). Los tumores más frecuentemente encontrados fueron próstata (tres) y vejiga (tres) en el hombre y mama (dos), piel (dos) y CACU (dos) en la mujer. Otros tumores encontrados fueron linfoma de Hodgkin (uno), linfoma no Hodgkin (uno), carcinoma gástrico (uno), carcinoma de colon (uno), carcinoma de vesícula biliar (uno), leucemia granulocítica crónica (uno), y glioblastoma multiforme (uno). La totalidad de los tumores sincrónicos y subsecuentes fueron sintomáticos y ninguno fue detectado durante el seguimiento del carcinoma renal.

En el *cuadro 4* se muestran el número observado, el número esperado y la frecuencia estandarizada. Los únicos tumores que presentaron frecuencia mayor a la esperada fueron cáncer de vejiga en el hombre (*Figura 1*) y el linfoma de Hodgkin y leucemia granulocítica crónica (*Figura 2*) en la mujer ($p < 0.05$). El resto de las neoplasias observadas tuvieron una frecuencia igual o menor que la esperada ($p > 0.05$).

DISCUSIÓN

Los pacientes con cáncer pueden tener mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia debido a exposición común a carcinógenos como el trabajo, a alteraciones genéticas como en el síndrome de Li-Fraumeni-Breckwith-Weidemann.^{5,7} Por otro lado, existe riesgo que sufrir el efecto secundario del tratamiento con quimioterapia o radioterapia.⁷ El estudio de esta asociación puede ayudar para el escrutinio de un segundo tumor.

Estudios de prevalencia basados en resultados de autopsias reportan una asociación de otras neoplasias al cáncer renal de 30 a 42%.³ Sin embargo, son los estudios de cohorte los que proporcionan una estimación de segundas neo-

Cuadro 3. Otras neoplasias malignas detectadas en pacientes con carcinoma renal.

Otro tumor	Previo	Simultáneo	Subsecuente	Total	n. 132
Mama	1	0	1	2	
Próstata	1	0	2	3	
Linfoma Hodgkin	0	1	0	1	
LNH	0	0	1	1	
Piel	1	0	1	2	
CCT vesical	0	0	3	3	
CACU	2	0	0	2	
Adenocarcinoma gástrico	0	0	1	1	
Adenocarcinoma V.B.	0	1	0	1	
LGC	0	0	1	1	
Colon	0	0	1	1	
Glioblastoma multiforme	0	1	0	1	
Total	5	3	11	19	14.40%

Cuadro 4. Número observado, número esperado y frecuencia estandarizada de otras neoplasias malignas por sexo.

Sexo masculino				
Tumor	No. Observado	No. Esperado	Frecuencia estandarizada	Valor de P
Colon	1	4.42	0.2262	N.S.
Vejiga	3	2.13	1.4084	0.05
Próstata	3	15.81	0.1265	N.S.
Estómago	1	0.95	1.0526	N.S.
Glioblastoma	1	0.59	0.8474	N.S.
Vesicular biliar	1	0.63	0.7936	N.S.
LNH	1	1.85	0.5405	N.S.
Sexo femenino				
Tumor	No. Observado	No. Esperado	Frecuencia estandarizada	Valor de P
Mama	2	13.39	0.1746	N.S.
L. Hodgkin	1	0.21	2.3809	0.01
Piel	2	3.62	0.5524	N.S.
LGC	1	0.14	7.1428	0.001

plasia que pueden tener importancia en la evolución clínica de los pacientes. Nuestra cohorte retrospectiva ofrece ciertas ventajas por ser el nuestro un centro de referencia de tercer nivel y dado que el seguimiento y escrutinio de pacientes con padecimientos oncológicos incluye evaluaciones por varias especialidades. Además, según nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que evalúa una población mexicana en este sentido.

En este estudio se compararon las frecuencias observadas con las esperadas utilizando la base de datos del SEER de Estados Unidos,¹⁰ la cual está

validada como una de las fuentes de información epidemiológica más completa y confiable del mundo.

Cuando se eliminaron los tumores previos y la mitad de los simultáneos se observó una mayor frecuencia de cáncer vesical en el sexo masculino (0.05) y linfoma de Hodgkin (0.01) y leucemia granulocítica crónica en la mujer (0.001). Con esta metodología, la cual fue descrita por Beggs y cols., se elimina el sesgo de referencia al cual se puede atribuir esta mayor frecuencia.¹¹ Cabe mencionar que 100% de los tumores simultáneos

y subsecuentes fueron sintomáticos y que según los registros ninguno se detectó dentro de los estudios de seguimiento del cáncer renal.

Nuestros resultados coinciden con los de Kantor y cols., que reportaron una frecuencia estandarizada de cáncer vesical de 3.9 utilizando el Registro de Tumores de Connecticut.¹² También Jensen y cols., utilizando la base de datos Suecia de tumores encontraron una mayor frecuencia de cáncer vesical en pacientes con cáncer renal y viceversa en hombres y mujeres, pero ellos encontraron una mayor asociación en mujeres.¹³ Rabbani y cols., analizaron una cohorte de 581 pacientes en la que encontraron una mayor frecuencia de cáncer vesical sólo en sexo masculino.⁷

Hasta donde sabemos éste es el primer estudio en el mundo que reporta una mayor frecuencia de linfoma de Hodgkin y leucemia granulocítica crónica en pacientes con cáncer renal del sexo femenino, esto puede deberse a la incidencia y prevalencia de nuestra población.

La población en este estudio es poco numerosa y fue comparada con una población general extranjera. Además, se hizo en un hospital de tercer nivel en el que puede existir el sesgo de referencia y selección. Pero como ventajas el seguimiento de los pacientes fue estrecho, el estudio de los tumores desde el punto de vista histopatológico fue preciso y es el primer estudio de este tipo que analiza una población mexicana.

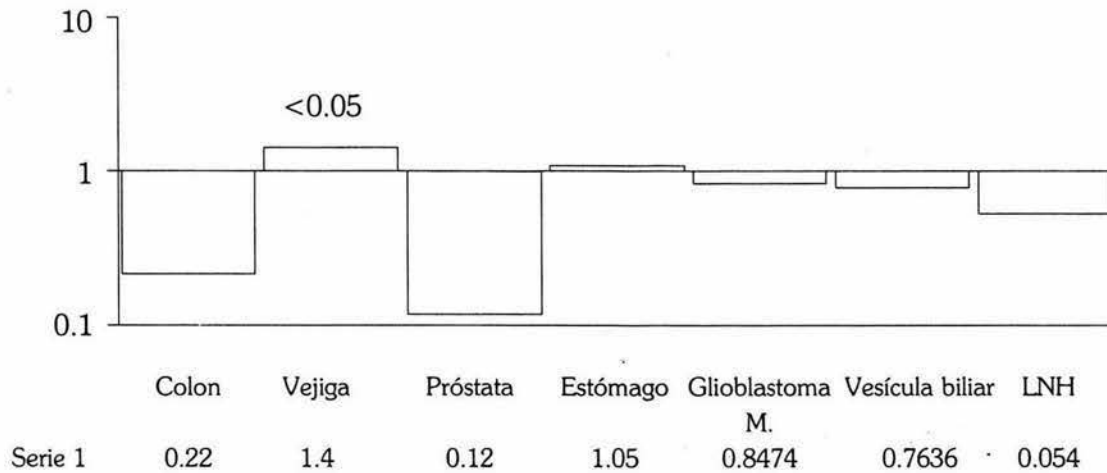


Figura 1. Frecuencia estandarizada por tumor en el sexo masculino.

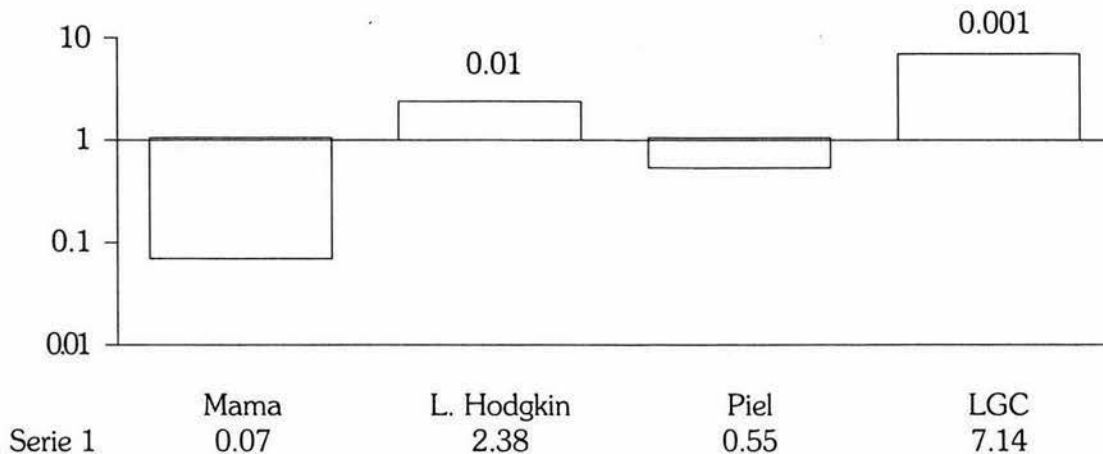


Figura 2. Frecuencia estandarizada por tumor en el sexo femenino.

CONCLUSIONES

La frecuencia de otra neoplasia maligna fue de 14.4%. Los pacientes con cáncer renal presentan con mayor frecuencia otras neoplasias malignas que una población general de referencia. Existe una frecuencia de tumores distinta por géneros. Las neoplasias con una frecuencia estadística mayor fueron vejiga en el hombre y linfoma de Hodgkin y leucemia granulocítica crónica en la mujer.

REFERENCIAS

1. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and statistical Study. *Amer J Cancer* 1993; 16: 1358.
2. Ray P, Sharifi R, Ortolano V, Ginan P. Involvement of the genitourinary system in multiple primary malignant neoplasms. *J Clin Oncol* 1983; 1: 574.
3. Hagdu SI, Thomas AG. Renal cell carcinoma at autopsy. *J Urol* 1967; 97: 978.
4. Luciani A, Balducci L. Multiple primary malignancies. *Semin in Oncology* 2004; 31(2): 264-73.
5. Rabbani F, Reuter VE, Katz J, Russo P. Second primary malignancies associated with renal cell carcinoma: Influence of histologic type. *Urology* 2000; 56(3): 399-403.
6. Levi F, Randimbison L. Second primary tumors after prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 1567-70.
7. Rabbani F, Grimaldi G, Russo P. Multiple primary malignancies in renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 160: 1255-9.
8. Schottenfeld D. Coincident renal cell carcinoma and non-Hodgkin's lymphoma: M.D. Anderson experience and review of the literature. *J Urol* 1998; 159: 714-7.
9. Mydlo JH, Gerstein M. Patients with urologic cancer and other nonurologic malignancies: Analysis of a sample and review of the literature. *Urology* 2001; 58: 864-9.
10. SEER review 2001. <http://Cancer.SEER.gov>.
11. Begg CB, Zhang ZF, Zun M, Herr HW, Schantz SP. Methodology for evaluating the incidence of second primary cancers from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program. *Amer J Epidemiology* 1995; 142: 653.
12. Karton AF, McLaughlin JK, Curtis RE, Flannery JT, Fraumeni JF. Second cancer following cancer of the urinary system in Connecticut, 1935-1982. *Natl cancer Inst. Monogr* 1985; 68: 149.
13. Jensen PD, Wegner HE. Multiple primary Cancers in Urologic Patients: Audit of 19-year experience in Berlin and Review of the literature. *Urology* 1992; 3: 231-5.