

Tumores malignos en la uremia. Experiencia de once años

R. Calero, N. R. Robles, E. Junco, M. Rengel, J. Luño y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

Se ha revisado la incidencia de neoplasias malignas en los pacientes urémicos que recibieron tratamiento con diálisis en el período comprendido entre 1977 y 1988. En total se estudiaron 474 enfermos, encontrándose 20 casos (4,21 %) diagnosticados de tumores malignos, lo cual representa un riesgo 2,76 veces mayor de sufrir cáncer que la población general de la misma edad. De los afectados, 14 eran varones (4,6 % de los varones en hemodiálisis) y seis eran mujeres (3,4 % de las mujeres en hemodiálisis). La edad media de los afectados fue de $56,2 \pm 12,0$ años, con un 45 % de casos ($n = 9$) diagnosticados después de los sesenta años. La edad de aparición de la neoplasia fue menor en las mujeres que en los hombres ($47,6 \pm 15,6$ frente a $59,8 \pm 8,2$; $p < 0,05$), habiendo tres casos (50 %) por debajo de los cuarenta años, frente a ninguno entre los varones.

En seis (30 %) casos el diagnóstico se realizó justo antes de entrar en hemodiálisis; en los 14 restantes el diagnóstico fue después de iniciar terapia con diálisis y siete (35 % del total), más de cinco años después del comienzo. La duración media de la uremia hasta la aparición del tumor fue $51,2 \pm 38,4$ meses (entre dos y ciento cuarenta meses) y la duración media del tratamiento con diálisis hasta la aparición del tumor $52,7 \pm 37,6$ meses (entre cinco y ciento veintiséis meses). Se concluye que la incidencia de neoplasias está afectada en la insuficiencia renal crónica con ligero predominio en varones. Esta incidencia aumenta con la edad y muestra dos picos, uno alrededor del momento de la entrada en diálisis y otro después de cinco años de tratamiento dialítico.

Palabras clave: **Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis. Neoplasia.**

MALIGNANT NEOPLASMS IN UREMIA. REPORT OF AN ELEVEN YEARS EXPERIENCE

SUMMARY

We report the incidence of malignancies among the patients treated with chronic hemodialysis from 1977 to 1988. We studied 474 patients; malignant neoplasms were diagnosed in 20 cases (4.21 %). The risk of suffering cancer was 2.76 times greater than the standard risk for an age matched population 14 patients were males (4.6 % of the men treated with hemodialysis) and 6 patients were females (3.4 % of the women treated with hemodialysis). The mean age of the

Recibido: 11-IV-1989.

En versión definitiva: 18-VIII-1989.

Aceptado: 20-VIII-1989.

Correspondencia: Dr. N. R. Robles Pérez.

Sección de Nefrología.

Hospital Regional Infanta Cristina.

Ctra. de Portugal, s/n.

06006 Badajoz.

patients was 56.2 ± 12.0 years; nine of the subjects were older than 60 years. The age at which the neoplasms was detected were earlier in the women than in the men (47.6 ± 15.6 versus 59.8 ± 8.2 years; $p < 0.05$); three female patients were younger than 40 years (50 %) versus none of the men.

Six cases (30 %) were diagnosed just before starting hemodialytic treatment, and six more (30 %) during the two first years after the start of haemodialysis; the neoplasms were detected in 7 patients often more than 5 years of haemodialysis. The mean time of uremia before the diagnosis of neoplasms was 51.2 ± 38.4 months (ranging from 2 to 140 months) and the mean time of treatment with dialysis before detection of cancer was 52.7 ± 37.6 months (ranging from 5 to 126 months).

It is concluded that the incidence of malignant neoplasms is increased in chronic renal failure with a slightly higher risk for men. The incidence increases with age and shows two peaks, one peak just around the time of induction of the dialytic treatment and other one after completing five years of hemodialytic treatment.

Key words: **Chronic renal failure. Hemodialysis. Neoplasm. Cancer.**

Introducción

Es bien conocido que la incidencia de neoplasias en receptores de trasplante renal está aumentada¹⁻⁴. Por el contrario, continúa siendo objeto de debate si la insuficiencia renal crónica (IRC) representa o no un verdadero factor de riesgo en pacientes no sometidos a tratamiento inmunosupresor⁵.

Matas y cols.⁶ comunicaron en 1975 una incidencia de tumores malignos en pacientes de IRC siete veces superior a la esperada para la población general de la misma edad. Los tipos de neoplasias encontrados fueron similares a los de la población general, a diferencia de lo que ocurre después del trasplante renal, y este aumento de incidencia se atribuyó a la inmunodepresión que produce la uremia *per se*.

Posteriormente varios autores han confirmado esta elevada incidencia⁸⁻²³, mientras que otros investigadores no encuentran este aumento significativo de frecuencia²⁴⁻²⁶, o lo hallan para un tipo especial de tumores como son los linfomas no Hodgkin²⁷.

En este contexto hemos analizado la incidencia de tumores malignos en el grupo de enfermos que iniciaron diálisis en nuestro hospital en algún momento de los últimos once años (es decir, el período 1977-1988). Asimismo se han investigado las posibles relaciones entre frecuencia, tipo y evolución de las neoplasias y las características de los pacientes (sexo, edad, tiempo de diálisis, tipo de tratamiento dialítico y enfermedad de base).

Material y métodos

Se han revisado las historias clínicas de los 474 pacientes que iniciaron programa de hemodiálisis

crónica de mantenimiento (HD) o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) en el período transcurrido entre enero de 1977 y junio de 1988 en nuestro centro. Se han excluido aquellos pacientes cuya causa de IRC fue una neoplasia. Se han incluido dentro del estudio todos aquellos tumores malignos aparecidos bien en el período de IRC terminal inmediatamente previo a la entrada en HD o DPCA, bien después del inicio de la terapia dialítica. Los pacientes que poseían un trasplante renal funcionando en el momento del diagnóstico no han sido considerados.

De los pacientes considerados, 301 eran varones (63,5 %) y 173 mujeres (36,5 %); 420 pacientes habían sido tratados siempre con HD (87,1 %), mientras 24 pacientes habían recibido tratamiento con diálisis peritoneal intermitente (5,1 %). Treinta y dos enfermos habían entrado en DPCA (6,8 %), manteniéndose en tratamiento con esta técnica 20 enfermos (4,3 %) en diciembre de 1987.

La incidencia anual de neoplasias en estos enfermos se ha comparado con la observada en la población general española según los datos del Instituto Nacional de Estadística²⁸, empleando la distribución binomial de poblaciones. Otros resultados se valoran con la prueba de la «T» de Student para muestras no apareadas. En todos los casos se utilizó el programa estadístico Invest II en un ordenador personal IBM PC XT.

Resultados

Entre los 474 pacientes incluidos en el estudio se han diagnosticado tumores malignos en 20 casos (4,21 %). Durante este tiempo la prevalencia media anual de pacientes que recibieron tratamiento con

HD o CAPD fue de 206 personas. Esto representa una incidencia anual de 0,87 casos por 100 pacientes y por año. La incidencia de tumores malignos en la población general española del mismo rango de edad (entre treinta y setenta años) fue del 0,30 %. Esto significa que el riesgo de aparición de cáncer fue 2,76 veces mayor para los pacientes en diálisis respecto a la población general.

Solamente uno de los pacientes había recibido fármacos inmunosupresores para el tratamiento del proceso causante de su IRC (granulomatosis de Wegener). Se emplearon glucocorticoides durante diecisiete meses, siendo suspendida la corticoterapia quince meses antes del diagnóstico del tumor. Ningún enfermo había recibido tratamiento con andrógenos durante su estancia en hemodiálisis, ni presentaba en el momento del diagnóstico hallazgos sugerentes de enfermedad renal quística adquirida.

De los 20 pacientes con tumores malignos, 14 eran hombres y seis mujeres. La incidencia de neoplasias entre los hombres fue del 4,6 % y entre las mujeres del 3,4 % (no significativo). Todos los enfermos que presentaron neoplasias malignas eran tratados con HD; ninguno de los pacientes en DPCA fue diagnosticado de tumor.

La media de edad de los pacientes que sufrieron cáncer fue $56,2 \pm 12,0$ años (rango de edades: treinta y dos a setenta y un años); un 45 % de los casos (nueve enfermos) fueron diagnosticados entre sesenta y uno y setenta años de edad. En las mujeres la edad media de aparición del tumor fue menor que en los varones ($47,6 \pm 15,6$ años, frente a $59,8 \pm 8,2$ años, respectivamente, $p < 0,05$) (fig. 1). En el gru-

po de varones no se detectó ninguna neoplasia por debajo de los cuarenta años de edad, mientras que entre las mujeres el 50 % de los cánceres aparecieron entre los treinta y cuarenta años de edad (tabla I).

El aumento de la incidencia de neoplasias no se asoció con ningún tipo determinado de enfermedad renal primaria (tabla I). Tampoco se encontró ninguna relación con la localización del tumor, que abarcó un amplio espectro de cánceres comunes en la población general, sin predilección por ningún órgano o sistema en particular (tabla I).

La duración media de la uremia fue $51,2 \pm 38,4$ meses (rango: 2-140 meses). Seis pacientes (30 %) presentaron neoplasias justo antes de entrar en diálisis, y 14 (70 %) una vez comenzado el tratamiento sustitutivo de la función renal. Estos últimos 14 enfermos llevaban en HD en el momento del diagnóstico del tumor entre cinco y ciento veintiséis meses (media: $52,7 \pm 37,6$ meses). En cuanto al tiempo de aparición del tumor después de entrada en HD, cuatro casos aparecieron antes de dos años (20 %), tres casos después de dos años y antes de cinco (15 %), y siete casos pasados más de cinco años (35 %) (fig. 2). Si consideramos exclusivamente a estos 14 pacientes, la duración media de la uremia fue $69,2 \pm 40,2$ meses (tabla II).

Catorce pacientes han fallecido (13 a causa de su tumor y uno por sepsis neumocócica) en un tiempo que osciló entre cero (diagnóstico por autopsia) y treinta y nueve meses tras el diagnóstico del tumor (media: $10,8 \pm 13,7$ meses). En diez de ellos (50 %) la muerte se produjo dentro de los diez meses siguientes al descubrimiento del tumor (tabla III). Seis

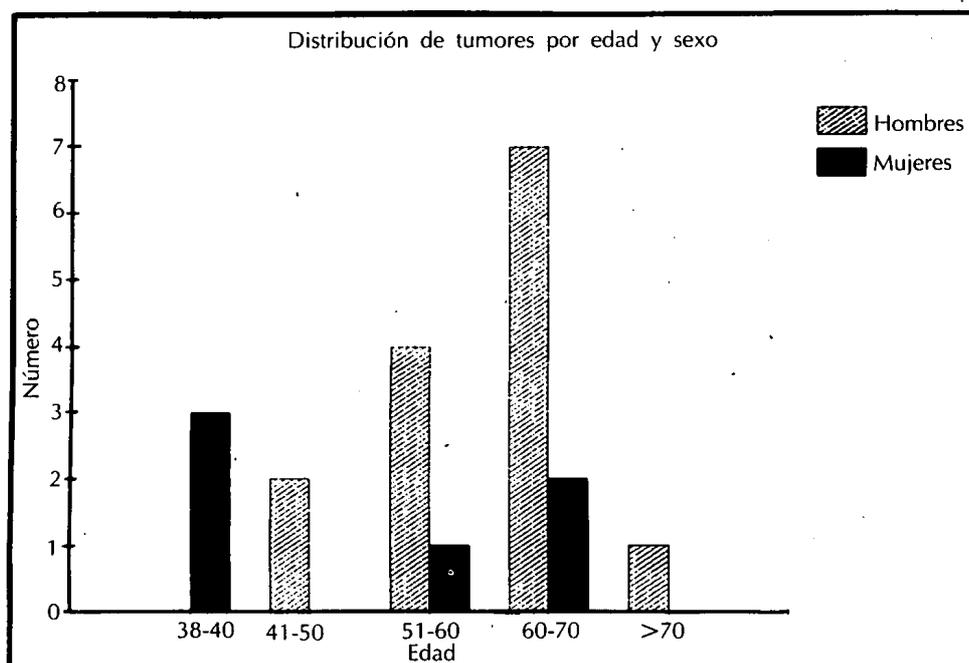


Fig. 1.—Número de pacientes con tumores malignos según grupos de edad y sexo.

Tabla I. Características generales de los pacientes, causa de la insuficiencia renal y localización del tumor

N.º	Sexo	Edad	Causa IRC	Localización	Tipo histológico
1	V	68	HTA	Riñón	Adenocarcinoma
2	V	63	NIC	Laringe	Carcinoma epidermoide
3	M	62	HTA	Mieloma	IgA
4	M	35	GN	Mama	Carcinoma ductal
5	M	54	Gran. Wegener	Mama	Carcinoma ductal
6	V	56	EPQ	Labio	Espinocelular
7	V	71	GN	Vejiga	Carcinoma urotelial
8	V	64	NIC	Pulmón	Adenocarcinoma
9	V	64	NIC	Páncreas	Adenocarcinoma
10	V	60	Cistinosis	Cavum	Carcinoma epidermoide
11	V	42	GN	Linfoma	Hodgkin
12	V	60	No filiada	Cavum	Carcinoma epidermoide
13	V	65	NIC	Estómago	Adenocarcinoma
14	V	62	HTA	Vejiga	Carcinoma urotelial
15	V	43	EPQ	Piel	Epidermoide
16	V	58	EPQ	Piel	Melanoma
17	V	62	No filiada	Diseminado	Origen desconocido
18	M	35	NIC	Diseminado	Origen desconocido
19	M	32	GN	Parótida	Adenocarcinoma
20	M	68	EPQ	Estómago	Adenocarcinoma

GN: Glomerulonefritis. NIC: Nefropatía intersticial crónica. HTA: Nefroangioesclerosis. EPQ: Enfermedad poliquística del adulto.

de los pacientes permanecen con vida (tabla II), con una media de supervivencia de $48,1 \pm 38,2$ meses (rango: 1-115 meses). Uno de ellos ha sido trasplantado tras la exéresis quirúrgica del tumor (carcinoma epidermoide de piel), con buena evolución en los

Tabla II. Tiempo de evolución de la insuficiencia renal hasta el comienzo de la diálisis, forma de tratamiento del tumor y evolución

N.º	Duración uremia (meses)	Tiempo en HD (meses)	Tratamiento	Evolución
1	30	0	C	Fallecido
2	2	0	C	Fallecido
3	3	0	QT	Viva, en HD
4	26	0	C	Viva, en HD
5	31	0	C + RT	Viva, en HD *
6	16	0	C + RT	Vivo, en DPCA
7	87	70	C + QT + RT	Fallecido
8	84	83	C	Fallecido
9	20	20	C	Fallecido
10	96	88	RT	Fallecido
11	16	15	—	Fallecido
12	74	73	RT	Fallecido
13	?	12	—	Fallecido
14	8	5	C + RT	Fallecido
15	53	24	C	Vivo, TR
16	20	6	—	Fallecido
17	?	126	—	Fallecido
18	84	83	—	Fallecido
19	132	34	C + QT	Fallecido
20	140	92	C	Viva, en HD

HD: Hemodiálisis. C: Cirugía. QT: Quimioterapia. RT: Radioterapia. TR: Trasplante.

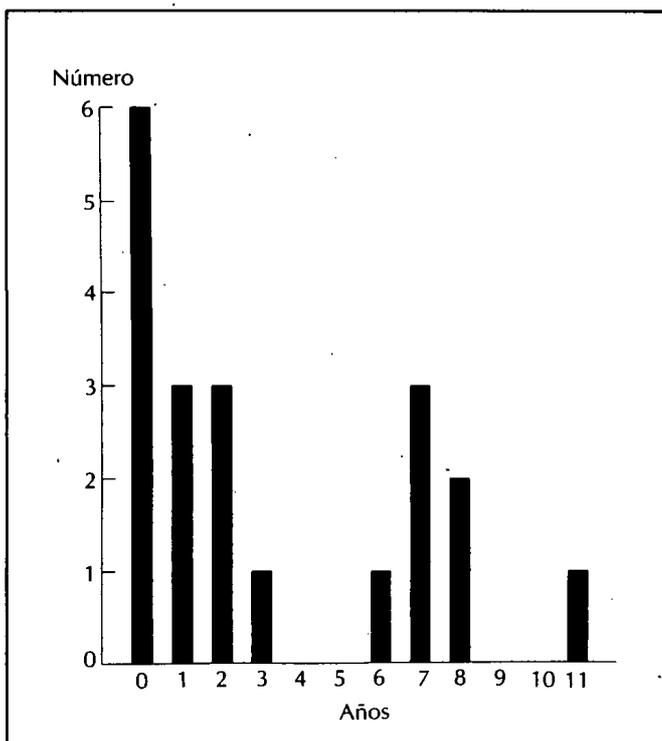


Fig. 2.—Relación entre duración de tratamiento con hemodiálisis y momento del diagnóstico de la neoplasia.

veintidós meses transcurridos desde entonces con inmunosupresión con azatioprina y prednisona. La curva de supervivencia actuarial de los enfermos ha sido representada en la figura 3.

Tabla III. Mortalidad después del diagnóstico

	n	%
Antes de 10 meses	10	50
Entre 11 y 20 meses	2	10
Entre 21 y 30 meses	—	—
Entre 31 y 40 meses	2	10

El tratamiento recibido por cada paciente ha sido reflejado en la tabla II.

Discusión

Nuestros resultados apoyan la probable existencia de una predisposición al desarrollo de tumores malignos en los enfermos de insuficiencia renal crónica terminal tratados con hemodiálisis, como ya ha sido sugerido por diversos autores⁵⁻²⁶. La ausencia de tumores en DPCA es comprensible dado el escaso número de enfermos tratados con dicha modalidad terapéutica.

Entre los posibles factores responsables del desarrollo tumoral en la uremia se han barajado diversos factores. En primer lugar, la depresión inmunitaria que ocurre en la IRC que afecta fundamentalmente a la inmunidad celular y, en menor grado, a la inmunidad humoral^{7, 29, 30}. Particularmente se ha sugerido que la disminución de la actividad «natural-killer»

podría contribuir a la menor resistencia frente a neoplasias e infecciones virales^{31, 32}. Otros trabajos han señalado como posibles responsables factores genéticos³³, carencia de elementos traza³⁴, tratamiento de la anemia con andrógenos³⁵ y la aplicación de tratamientos inmunosupresores por la enfermedad renal primaria²⁵. Los datos que ofrece nuestro trabajo en cuanto a estos dos últimos aspectos (andrógenos e inmunosupresores) no sugieren que hayan influido en nuestra serie.

La enfermedad renal quística adquirida es un padecimiento frecuente en diálisis cuya incidencia aumenta cuando se prolonga la duración del tratamiento dialítico³⁶⁻³⁷. Su relación con la aparición de neoplasias renales ha sido repetidamente señalada³⁸; sin embargo, su importancia en nuestra serie ha sido nula.

Como sería de esperar, la aparición de tumores fue mayor en los pacientes de edad más avanzada. Llama la atención la temprana edad de aparición de cáncer en las mujeres respecto a los hombres, sin que hayamos podido determinar su asociación con una causa ginecológica en particular. Por el momento no podemos ofrecer ninguna explicación a este respecto.

En nuestra serie no hemos encontrado ninguna relación entre la causa de la IRC y el aumento de incidencia de cáncer, ni tampoco con la localización de la tumoración, de forma coincidente con otras series publicadas previamente^{6, 11, 12, 16, 19, 21, 25}. Otros autores han sugerido que la poliquistosis renal se podría asociar a carcinoma renal³⁹; no hemos podido confirmar dicha asociación. De la misma manera, tanto de la nefropatía por analgésicos¹³⁻¹⁵, como la nefropatía de los Balcanes⁴⁰, podrían asociarse a diversos tipos de neoplasia, pero no hubo en nuestra serie de pacientes en HD o CAPD ningún afectado por estas enfermedades.

En nuestra serie el tiempo de aparición de la neoplasia ha sido muy variable, aún cuando la media final haya sido muy prolongada (más de cuatro años). Observamos dos picos de frecuencia: uno inmediatamente antes de entrar en diálisis o en el período inmediatamente posterior con ocho casos (40%), y otro pico cuando pasan más de cinco años después de la entrada en diálisis (siete casos, 35%). Recientemente, Narada y cols.⁴¹ han encontrado un aumento de la concentración plasmática de aminas carcinógenas en los enfermos urémicos no dializados previo a su entrada en diálisis, descendiendo los niveles de estos compuestos después del comienzo del tratamiento dialítico crónico, pero no desapareciendo totalmente, y no siendo detectables en personas con función renal normal. La relación entre nuestra observación propia y otras experiencias similares publicadas^{15, 22} y estos datos de laboratorio quizá merezcan estudios posteriores. Tal vez niveles pequeños,

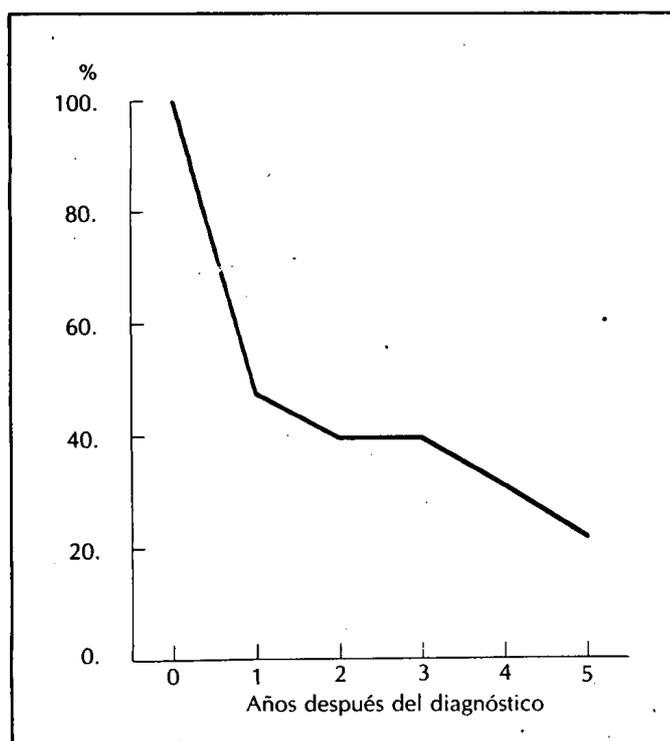


Fig. 3.—Curva de supervivencia de los enfermos tras el diagnóstico.

pero prolongados, de carcinógenos puedan explicar el segundo y más tardío pico de incidencia de neoplasias.

No hemos encontrado en la población estudiada predilección por la aparición de ningún tipo de cáncer, lo cual coincide con otras series publicadas^{6, 10, 12}. Se observa, por tanto, un amplio espectro de localizaciones, a diferencia de lo descrito en pacientes trasplantados en los que los tumores son principalmente cutáneos, linfáticos y de cuello uterino^{2, 3}. Estas diferencias han sido atribuidas a las diferentes causas de inmunosupresión en unos y otros pacientes⁶; los fármacos inmunosupresores los harían más susceptibles a virus oncogénicos.

A modo de conclusiones, la incidencia de neoplasias está aumentada en pacientes afectos de insuficiencia renal crónica, con ligero predominio de los varones. La incidencia aumenta de forma general conforme avanza la edad, siendo más baja la edad de aparición en mujeres. La incidencia y tipo de los tumores no mostró relación con el tipo de nefropatía subyacente, siendo la localización muy variada, sin predilección por ningún órgano completo. Los tumores son especialmente frecuentes alrededor del momento de comienzo de la diálisis o cuando han pasado más de cinco años de tratamiento dialítico.

Bibliografía

- Penn I y Starzl TE: Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation* 14:401-417, 1972.
- Hoover R y Fraumeni JF: Risk of cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 2:55-57, 1973.
- Penn I: Tumor incidente in human allograft recipients. *Transplant Proc* 11:1047-1051, 1979.
- Kinlen L, Doll R y Peto J: The incidence of tumors in human transplant recipients. *Transplant Proc* 15:1039-1042, 1983.
- Kjellstrand CM: Are malignancies increased in uremia? *Nephron* 23:159-161, 1979.
- Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ y Najarian JS: Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet* 1:883-886, 1975.
- Lawrence HS: Uremia nature's immunosuppressive device. *Ann Int Med* 62:166-170, 1965.
- Hurwich BJ, Chait A, Dollberg M y Dollberg L: Malignancy in chronic renal failure. *Lancet* 2:716, 1975.
- Miach PJ, Dawborn JK y Xipell J: Neoplasia in patients with chronic renal failure on long-term dialysis. *Clin Nephrol* 5:101-104, 1976.
- Matas AJ, Simmons RL, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Johnson TL y Najarian JS: Increased incidence of malignancy in uremic patients and its significance to transplantation. *Transplant Proc* 9:1137-1140, 1977.
- Sutherland GA, Glass J y Gabriel R: Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Nephron* 18:182-184, 1977.
- Herr HW, Engen DE y Hostetler J: Malignancy in uremia: dialysis versus transplantation. *J Urol* 121:584-586, 1979.
- Jacobs C, Reach I y Degoulet P: Cancer in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 300:1279, 1979.
- Brynger H, Brunner FP, Chantler C, Donckerwolcke RA, Jacobs C, Kramer P, Selwood NH y Wing AJ: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. *Proc. EDTA* 17:2-86, 1980.
- Jacobs C, Brunner FP, Brynger H, Chantler C, Donckerwolcke RA, Hathway RA, Kramer P, Selwood NH y Wing AJ: Malignant diseases in atients treated by dialysis and transplantation in Europe. *Transplant Proc* 13:729-732, 1981.
- Lidner A, Farewell VT y Sherrad J: High incidence of neoplasia in uremic patients receiving long-term dialysis. *Nephron* 27:292-296, 1981.
- Curtis JR: Cancer and patients with end-stage renal failure. *Br Med J* 284:69-70, 1982.
- Wing AJ, Jacobs C y Selwood NH: Cancer and patients with end-stage renal failure, 284:504, 1982.
- Enríquez R, Sanz Guajardo D, Sanz Moreno C, Salva M, Berisa J y Fernández Fernández J: Neoplasias en la insuficiencia renal crónica. *Rev SEDYT* 5:71-76, 1983.
- Riambau E, Roma J, Marcuello E, Aubia J, Lloveras J, Masramón J, Torrent J y Rius E: Incidencia, supervivencia y tratamiento de neoplasias en pacientes en programa de diálisis. *Nefrología* 5(supl. 1):63, 1985.
- Giacchino F: High incidence of cancer in uremic patients. *Clin Nephrol* 23:265-266, 1985.
- Port FK, Schwartz AG, Ragheb N y Hawthorne VM: The incidence of neoplasm in dialysis patients: a population-based, age-controlled analysis. *Kidney Int* 31:242, 1987.
- Riambau E, Roma J, Aubia J, Lloveras J y Masramón J: Malignant disorders and long-term survival in haemodialysis patients. *Lancet* 1:754-755, 1987.
- Slifkin RF, Goldberg J, Neff MS, Báez A, Matoo N y Gupta S: Malignancy in end-stage renal disease. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 23:34-39, 1977.
- Bush A y Gabriel R: Cancer in uremic patients. *Clin Nephrol* 22:77-81, 1983.
- Kantor A, Hoover R, Kinlen L y Fraumeni J: Cancer in patients receiving long-term dialysis treatment. *Am J Epidemiology* 118:437-438, 1983.
- Kinlen LJ, Eastwood JB, Kerr DNS, Moorhead JF, Oliver DO, Robinson BMB, Wardener HE y Wing AJ: Cancer in patients receiving dialysis. *Br Med J* 280:1401-1403, 1980.
- Instituto Nacional de Estadística: Encuesta de morbilidad hospitalaria. Madrid. INE. Artes gráficas, 1986.
- Goldblum SE y Reed WP: Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann Int Med* 93:597-613, 1980.
- López Gómez JM, Medina MC, Luño J, Alles A, Jofre R, Resano M, García Vinuesa MS y Valderrábano F: Inmunidad celular y humoral en pacientes en hemodiálisis. *Rev Clin Esp* 159:335-339, 1980.
- Asaka M, Iida H, Izumino K y Sasayama S: Depressed natural killer activity in uremia. *Nephron* 49:291-295, 1988.
- Heberman RB y Holden HT: Natural killer cells as antitumor effector cells. *J Natl Cancer Inst* 62:441-445, 1979.
- Sakn K, Naito S, Ogawara S, Kohara M y Arakawa K: Malignancy and HLA-DRw13 in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 46:324, 1987.
- Kallistratos G, Evangelou A, Seferiadis K, Vezyraki P y Barboukis K: Selenium and haemodialysis: serum selenium levels in healthy persons, non-cancer and cancer patients with chronic renal failure. *Nephron* 41:217-222, 1985.
- Zevin D, Turani H y Levi J: Androgen-induced hepatocell carcinoma in a hemodialysis patient. *Kidney Int* 19:105, 1981.
- Dunnill MS, Millard PR y Oliver D: Acquired long-term disease of the kidneys: a hazard of long-term maintenance hemodialysis. *J Clin Pathol* 30:868-877, 1977.
- Mickisch O, Bommer J, Bachmann S, Waldherr R, Mann J y Ritz E: Multicystic transformation of kidneys in chronic renal failure. *Nephron* 38:93-99, 1984.
- Almirall J, Mallofre C, Campistol JM, Montoliú J, Andreu J y

- Ribalta T: Carcinoma renal como complicación de la enfermedad renal quística adquirida en pacientes sometidos a tratamiento con hemodiálisis periódica. *Med Clin (Barc.)*. 92:341-343; 1989.
39. Roberts PF: Bilateral renal carcinoma associated with polycystic kidneys. *Br Med J* 3:273-274, 1973.
40. Robert F y Martínez Maldonado M: Cancer in the renal failure patients. En Eknoyan G y Knochel JP (Ed.): *The systemic consequences of renal failure*. New York. Orlando, Grunne & Stratton, pp. 535-553, 1985.
41. Yanagisawa H y Wada O: Significant increase of IQ-type heterocyclic amines, dietary carcinogens in the plasma of patients with uremia just before induction of hemodialysis treatment. *Nephron* 52:6-10, 1989.