

Neoplasias malignas en receptores de trasplante renal

Xóchitl Gómez-Roel,* Eucario León-Rodríguez*

* Departamento de Hematología-Oncología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Malignant neoplasias in renal transplantation recipients

ABSTRACT

Malignancy following renal transplantation is an important medical problem during the long-term follow-up. The overall incidence of cancer at this group of patients is 3 to 5 times higher than the expected incidence in general population by age. The most common malignancies are skin carcinomas and lymphomas. There is retrospective experience in many reports about the association between the intensity of immunosuppression and the higher frequency of malignancy, besides other factors. In our Institution we found similar experience than other series, with 8.28%, of development of malignancies in a follow-up of 7.28 years. We found lower latency with three-drug immunosuppression than with two. To reduce the development of malignancies after renal transplantation must be one of the objectives in future immunosuppressive therapy, mainly in the setting of new immunosuppressive drugs like rapamycin.

Key words. Malignancies. Renal transplantation. Cancer. Immunosuppression.

RESUMEN

Las neoplasias malignas después del trasplante renal son una de las complicaciones tardías más graves. La incidencia global de cáncer en este grupo de pacientes es de tres a cinco veces mayor que la esperada para la población general por grupo de edad. Las neoplasias malignas más frecuentes son el cáncer de piel y los linfomas. Hay evidencia retrospectiva en diferentes series de la asociación entre el grado de inmunosupresión y la frecuencia del desarrollo de neoplasias, aunque también pudieran intervenir otros factores. En nuestro Instituto la experiencia encontrada es similar a la reportada en otras series, con 8.28% de neoplasias desarrolladas en un seguimiento promedio de 7.28 años. El tiempo de latencia fue menor con inmunosupresión con tres drogas que con dos. La reducción de las neoplasias postrasplante debe ser uno de los objetivos de las futuras terapias inmunosupresoras, entre las que se encuentran drogas como la rapamicina.

Palabras clave. Neoplasias malignas. Trasplante renal. Cáncer. Inmunosupresión.

INTRODUCCIÓN

En los primeros años del trasplante renal se observó que los receptores tenían un incremento en la incidencia de cáncer (tres a cinco veces mayor) que la población general.^{1,2} Sin embargo, en ese momento, el tratamiento estaba enfocado fundamentalmente a resolver los problemas más apremiantes, tales como el manejo postoperatorio, manejo de las crisis de rechazo agudo, infecciones, etc. Al ir mejorando paulatinamente la supervivencia del injerto a corto y largo plazos y controlándose algunos de estos problemas, las complicaciones de presentación más tardía como la enfermedad coronaria y el cáncer fueron cobrando mayor importancia.³

Este incremento en la frecuencia de cáncer no se observa en todas las neoplasias. Según los datos del Registro de Tumores en Trasplantes de Cincinati,⁴ las dos neoplasias con mayor incidencia son los desórdenes linfoproliferativos y el cáncer de piel (Cuadro 1), mientras que las neoplasias más comunes para el grupo de edad, como el cáncer de pulmón, cáncer de mama y de tubo digestivo, no se encuentran incrementadas en frecuencia e incluso disminuyen después del trasplante.

FRECUENCIA DE NEOPLASIAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

El riesgo acumulativo de cáncer se incrementa conforme aumenta la duración de la inmunosupre-

sión, así, después de 10 años, el riesgo es 13.8 veces mayor que en la población general.⁵ También se ha observado que la edad al diagnóstico de la neoplasia es menor que la observada en la población general.

Este incremento progresivo se ilustra mejor al analizar la experiencia de Australia.⁶ En este país el cáncer de piel, asociado a la exposición a la luz solar, se incrementó progresivamente de 7% después de un año de inmunosupresión a 45% después de 11 años y a 70% después de 20 años. Por otro lado, Birkeland, *et al.* reportaron la relación entre los casos esperados y observados de neoplasias malignas en pacientes trasplantados, él encontró que en cáncer de piel, los esperados por edad eran 5.1, y los que se presentaron fueron 127⁷ (Cuadro 2).

La incidencia de cáncer después del trasplante renal varía entre centros, países y periodos de tiempo. Esto probablemente esté influido por la causa de muerte en las diferentes etapas del trasplante, así,

Cuadro 1. Tipo y frecuencia de neoplasias en receptores de trasplante renal. Registro de Tumores en Trasplantes en Cincinatti.

Tipo de cáncer	n	%
Cáncer de piel y labios	2,261	37.0
Linfomas	970	16.0
Carcinoma de pulmón	325	5.3
Carcinoma del útero	277	4.5
Sarcoma de Kaposi	258	4.2
Carcinoma de colon y recto	226	3.7
Carcinoma renal	202	3.3
Cáncer de mama	189	3.2
Cáncer de vulva, periné, pene o escroto	168	2.8
Cáncer de cabeza y cuello	168	2.8
Leucemias	127	2.2
Otros	882	15.0

en el reporte del programa de trasplantes de Glasgow, en los primeros 14 años del programa la principal causa de muerte fue infección (40%), siendo la secundaria a malignidad de sólo 10%, sin embargo, durante los años siguientes el cáncer como causa de muerte aumentó hasta llegar a ser de 15%.⁵ También hay variación en la frecuencia de cáncer pos-trasplante de país a país; por ejemplo, en Japón el reporte de pacientes trasplantados entre 1970 y 1995 mostró que sólo 2.6% desarrollaron neoplasias, en contraste con lo observado en Glasgow.^{8,9}

PAPEL DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Toda la evidencia retrospectiva apoya el concepto de que el incremento en la incidencia de neoplasias malignas resulta de la inmunosupresión, sin embargo, este simple concepto no explica porqué este incremento está limitado a ciertas neoplasias (cáncer de piel y linfomas).¹⁻⁶ Esto sugiere que la sola inmunosupresión no es suficiente para el desarrollo del tumor y que se requieren factores de riesgo adicionales como historia familiar, coinfección viral, exposición a luz solar, etc., lo que debe tomarse en consideración para decidir el seguimiento más apropiado para la detección temprana en estos pacientes. Este concepto también podría explicar la propensión de estos pacientes a desarrollar tumores múltiples que se observa hasta en 44% de los trasplantados renales.

Con la introducción de los nuevos regímenes inmunosupresores a base de ciclosporina, la frecuencia de neoplasias se ha incrementado. Aunque hay controversia de si la introducción de la ciclosporina condicionó una mayor incidencia de neoplasias, de lo que no hay duda es que el triple esquema inmunosupresor que incluye ciclosporina, azatioprina y predniso-

Cuadro 2. Relación entre neoplasias esperadas y observadas en pacientes trasplantados. Experiencia de los países nórdicos 1964-1986.

Sitio del cáncer	Observados	Esperados	Relación
Cáncer de piel no melanoma	127	5.1	24.7
Tiroides y otras glándulas endocrinas	30	2.1	14.3
Boca, lengua y labio	22	1.6	13.8
Cervix, vulva y vagina	39	3.6	10.8
Linfoma no-Hodgkin	25	2.4	10.3
Riñón y uretero	32	3.5	9.1
Vejiga	26	4.7	9.1
Colon y recto	38	10.5	3.6
Pulmón	30	12.5	2.4
Cerebro	10	4.1	2.4
Próstata	11	5.2	2.1
Melanoma	7	4.1	1.7
Mama	15	13.6	1.1

na, se asocia a tiempos de latencia más cortos. También aquellos pacientes que reciben esquemas más agresivos como tacrolimus, anticuerpos monoclonales o mofetil micofenolato, tienen una mayor incidencia de cáncer (incremento en un factor de 5.11).¹⁰

Aunque aún no contamos con suficiente información, parece ser que el agente inmunosupresor rapamicina pudiera tener tanto efecto inmunosupresor como efecto antitumoral. En un estudio experimental, Guba *et al.* mostraron en modelos murinos que la rapamicina podía inhibir experimentalmente el crecimiento tumoral y la angiogénesis, al disminuir la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF por sus siglas en inglés) e inhibir la respuesta celular al mismo,¹¹ lo que en teoría permitiría la reducción de la incidencia de neoplasias y de la frecuencia de recurrencias tumorales en pacientes trasplantados.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE TRASPLANTADO Y CON CÁNCER

Cuando se detecta una neoplasia en un paciente trasplantado, debemos de considerar varias opciones además de un cáncer postrasplante: neoplasia no diagnosticada durante los estudios pretrasplante, neoplasia secundaria a tratamiento con citotóxicos, desarrollo de cáncer renal en riñones con transformación multiquística, micrometástasis en el injerto, etc.

En pacientes que son candidatos para recibir un trasplante renal, la historia previa de malignidad, en general, es una contraindicación. En un estudio de 1,297 pacientes trasplantados renales con historia de malignidad se reportó una tasa de recurrencia de 21% para los tumores tratados antes del trasplante y 33% para aquellos tratados después. Esta tasa de recurrencia fue más alta para cáncer de mama, carcinoma renal, sarcoma y cáncer de vejiga.¹² Hay consenso de que en el grupo de pacientes con historia de una neoplasia maligna debe haber un periodo de espera de al menos dos años sin evidencia de recurrencia antes de decidir realizar el trasplante. Sin embargo, hay evidencia de que este periodo no es útil en todas las neoplasias ya que, por ejemplo, las recurrencias tardías de cáncer de mama se pueden presentar hasta después de 12 años del diagnóstico del tumor primario.¹³

Cuando un paciente trasplantado y en terapia inmunosupresora desarrolla una neoplasia, siempre existe la pregunta de que si reducir o suspender la inmunosupresión puede ser útil como tratamiento de la enfermedad, ya que esta maniobra pudiera permi-

tir que el sistema inmune del receptor controle la neoplasia. Hay reportes en la literatura, principalmente en pacientes con linfoma no-Hodgkin y sarcoma de Kaposi,⁵ de regresión al reducir o suspender la inmunosupresión. Sin embargo, en general, esta maniobra por sí sola no logra el control de la enfermedad y la tasa de muerte secundaria al cáncer permanece alta, por lo que sólo debe ser considerada conjuntamente con el resto del tratamiento oncológico de la neoplasia de que se trate.

El sarcoma de Kaposi postrasplante ocupa un lugar especial, ya que la incidencia observada es mucho mayor a la de la población general (3 a 9% vs. 0.02 a 0.07%)⁴ y la evolución de estos pacientes es por lo general agresiva porque existe la tendencia a la diseminación visceral con una mortalidad de 34% en tres años; sin embargo, la sola reducción de la inmunosupresión condiciona una remisión completa hasta en 30% de los pacientes. Por supuesto, los tumores localizados deben ser tratados además con resección ya sea mediante cirugía o láser.^{3,5}

TAMIZAJE PARA CÁNCER EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES

En términos generales se recomienda que en todo paciente en lista de espera para trasplante renal y posterior al trasplante, se realice en forma regular (al menos cada tres meses durante el primer año postrasplante y después al menos una vez al año) una historia clínica y estudios de tamizaje para la detección temprana de los tumores más frecuentes en la población general y por grupo de edad: revisión por dermatología anual o cada seis meses en pacientes de alto riesgo; examen ginecológico anual con toma de citología cérvico vaginal; ultrasonido o TAC renal en pacientes con riñones poliquísticos; US hepático en portadores de virus de hepatitis B o C; cistoscopia en caso de contar con historia de uso previo de ciclofosfamida; mamografía anual en mayores de 50 años o antes si cuenta con historia familiar, etc. Esto permitirá la detección temprana y el diagnóstico diferencial entre las distintas neoplasias esperadas y su probable origen.^{3,5}

EXPERIENCIA EN EL INCMNSZ

En nuestro Instituto realizamos un estudio retrospectivo encaminado a encontrar la frecuencia, tiempo de latencia, tipo histológico y evolución de las neoplasias malignas desarrolladas en pacientes trasplantados renales entre enero de 1972 y diciembre del 2000. En este periodo fueron analizados 499 trasplantes

Cuadro 3. Características de los pacientes. Experiencia INCMNSZ.

Tipo de trasplante	
Donador vivo relacionado	428 (85.8%)
Donador cadavérico	71 (14.2%)
Edad al trasplante (promedio)	30.11 años
Distribución por sexo	
Masculino	283 (58.6%)
Femenino	200 (41.4%)
Inmunosupresión	
Azatioprina + prednisona	193 (38.6%)
Azatioprina + prednisona + ciclosporina	285 (57.2%)
Otra	21 (4.2%)

Cuadro 4. Tipo histológico. Experiencia INCMNSZ.

Tipo de cáncer	n	%
Carcinoma epidermoide	48	58.5
Piel	41	50
Otros	7	8.5
Linfoma	10	12.20
Carcinoma basocelular	6	7.3
Carcinoma de células transicionales	4	4.8
Vejiga	3	3.6
Pelvis renal	1	1.2
Adenocarcinoma	3	3.6
Estómago	1	1.2
Mama	2	2.4
Sarcoma de Kaposi	2	2.4
Otros	9	10.9

realizados en 483 pacientes. Las características de los pacientes trasplantados se encuentran en el cuadro 3.

Durante un seguimiento promedio de 7.28 años, 40 pacientes (8.28%), 28 hombres, 12 mujeres, desarrollaron 82 neoplasias malignas. El promedio de edad al diagnóstico de cáncer fue de 35.8 años. Los regímenes de inmunosupresión utilizados fueron: prednisona/azatioprina en 21 pacientes (52.5%) y prednisona/azatioprina/ciclosporina en 19 pacientes (47.5%). Los tipos histopatológicos más frecuentes fueron carcinoma epidermoide 58.5% (48/82), y linfomas 12% (10/82) (Cuadro 4). El sitio más frecuente fue piel. El tiempo de latencia (el tiempo transcurrido entre el trasplante y el desarrollo de la neoplasia) fue de 79 meses (6-240) en el grupo total. La latencia para linfomas fue de 55 meses, para cáncer epidermoide de piel de 80.5 meses y para otros tumores sólidos de 66 meses. En relación con el esquema inmunosupresor, el de tres drogas tuvo una latencia de

61.95 meses vs. 104.14 para el de dos drogas siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.01$). Por tipo histológico también encontramos diferencias en la latencia con el uso de dos o tres drogas inmunosupresoras, principalmente en linfomas: 55 ± 39.09 meses para tres drogas vs. 74.75 ± 27.58 meses para dos drogas, sin embargo, la diferencia no fue significativa ($p = 0.188$).

No se observó un mayor desarrollo de neoplasias cuando se compararon dos vs. tres drogas inmunosupresoras. Al momento del análisis encontramos 19 pacientes vivos (47.5%), 18 muertos (45%) (ocho por progresión de la neoplasia, cinco por complicaciones de cirugía o QT y cinco por otras causas) y tres perdidos al seguimiento 7.5%.

CONCLUSIONES

La frecuencia de neoplasias en trasplantados renales es de 40 a 50% a los 10 años, siendo las neoplasias más frecuentes: cáncer de piel y linfomas. El desarrollo de cáncer en pacientes trasplantados renales es un problema que va cobrando cada vez mayor importancia desde la introducción de los nuevos regímenes inmunosupresores a base de ciclosporina, por lo que su sustitución debe ser uno de los objetivos de las futuras terapias inmunosupresoras.

REFERENCIAS

1. Birkeland SA, Lokkegaard H, Store HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000; 355:1886-7.
2. Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001; 411: 390-5.
3. Zeier M, Hartschuh W, Wiesel M et al. Malignancy after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: E5.
4. Penn I. Tumors after renal and cardiac transplantation. *Hematol Oncol Clin NA* 1993; 7(2): 431-45.
5. Morath C, Mueller M, Goldschmidt, et al. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(6): 1582-8.
6. Bouwes Bavinck JN, Hardie DR, Green A, et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transpl* 1996; 61: 715-21.
7. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. Cancer risk after transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer* 1995; 60: 183-9.
8. Hoshida Y, Tsukuma H, Yasunaga Y, et al. Cancer risk after renal transplantation in Japan. *Int J Cancer* 1997; 71: 517-20.
9. Penn I. Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7: 147-56.
10. Cherikh WS, Kauffman HM, Delmonico FL. A multivariate analysis of discharge immunosuppression and post-transplant malignancy. *Am J Transplant* 2001; 1(Suppl. 1): 353-9.
11. Guba M. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8(2): 128-35.
12. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing malignancies. *Ann Transplant* 1997; 2: 14-17.

13. Weiss NS. Risk of breast cancer after renal or cardiac transplantation. *Lancet* 1995; 346: 1422-3.

Reimpresos:

Dra. Xóchitl Gómez-Roel
Departamento de Hematología-Oncología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga No. 15,
Col. Sección XVI Tlalpan,
14080, México, D.F.
Tel.: 5554-870-900 Ext. 2254.
Correo electrónico: xxgro@yahoo.com