

Artículo Original

Epidemiología de la patología tumoral en el trasplante renal *Epidemiology of tumoral pathology in renal transplantation*

María José Ruiz Díaz, Rafael Fernández Castillo, R. J. Esteban,
Ruth Fernández Gallegos, M. A. Esteban, Juan Bravo Soto

Servicio de Nefrología Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Granada, España.

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2012; 32 (4) Pag. 214-221

RESUMEN

Introducción: La patología tumoral (PT) implica una morbimortalidad no despreciable después del trasplante renal, siendo la inmunosupresión un factor de riesgo potencialmente responsable de su desarrollo. El objetivo de nuestro estudio es determinar la prevalencia de malignidad durante el trasplante y estudiar su posible asociación con el uso de anticuerpos antilinfocitarios, infección por citomegalovirus y el antecedente de rechazo agudo. **Metodos:** Se trata de un estudio de cohorte, retrospectivo, en 1034 receptores de trasplante renal en el que se revisaron los eventos tumorales acontecidos entre abril de 1981 y marzo de 2010. Se consignaron el uso de anticuerpos antilinfocitarios (AAL), infección por CMV y episodios de rechazo agudo (RA), relacionando estas variables con el desarrollo posterior de patología tumoral. **Resultados:** No se detectó mayor frecuencia de PT maligna en aquellos que recibieron AAL (13,8% vs 17,6%, $p=0,094$). No hubo mayor frecuencia de PT en pacientes con infección por CMV (16,3% vs 15,2%, $p=0,69$). Por último, hubo mayor frecuencia de PT en aquellos con antecedente de RA, si bien con significación limítrofe (19,5% vs 14,3%, $p=0,05$). **Conclusiones:** La patología tumoral maligna se ve potencialmente favorecida por la inmunosupresión cada vez más potente y duradera. No hemos encontrado asociación entre la administración de AAL, infección y/o enfermedad por CMV, si bien esta se ve ligeramente incrementada en aquellos pacientes con el antecedente de RA. **Palabras claves:** Trasplante renal, Patología tumoral. Inmunosupresores.

ABSTRACT

Introduction: Tumoral pathology (TP) implies morbidity which is significant after the renal transplantation, Immunosuppression is a risk factor which is potentially responsible for tumoral development. The aim of our study is to determine the prevalence of malignancy during transplantation and to study its possible relation with the usage of antilymphocyte antibodies, cytomegalovirus infection and the history of acute rejection. **Methods:** It is a cohort study, retrospective, in 1034 receptors of Kidney transplantation in which tumoral events were revised between April 1981 and March 2010. The development of tumoral pathology in recipients was related with the usage of AAL, CMV infection and AR episodes. **Results:** a greater frequency of malign TP was not recorded in those who received AAL (13.8% vs. 17.6%, $p=0.094$). There was not greater frequency of TP in patients with infection due to CMV (16.3% vs. 15.2%, $p=0.69$). Finally, there was greater frequency of TP in those with antecedent of AR, though with bordering significance (19.5% vs. 14.3% $p=0.05$). **Conclusions:** Malign tumoral pathology is potentially favored by immunosuppression increasingly powerful and lasting. We have not found any relationship between AAL use, infection and/or disease due to CMV, although this is slightly increased in those patients with AR history. **Key words:** Kidney transplantation, Tumoral pathology, immunosuppressive agents.

Introducción

Los avances en terapia inmunosupresora han reducido la incidencia de rechazo agudo y mejorado la supervivencia del injerto renal. Sin embargo, de forma paralela suponen una elevación del riesgo de enfermedad cardiovascular, alteraciones metabólicas y desarrollo de patología tumoral (PT)¹.

El paciente trasplantado está sometido a una inmunosupresión que reduce su capacidad para combatir el desarrollo de malignidad y la facilidad para la activación de virus oncogénicos en estos pacientes podría contribuir al crecimiento de determinado tipo de tumores. Además, se atribuye a algunos inmunosupresores un efecto oncogénico directo como es el caso de los inhibidores de la calcineurina, favoreciendo el crecimiento del tumor y el desarrollo de metástasis². Por otro lado se defiende la capacidad protectora de estrategias inmunosupresoras alternativas, como la del uso de inhibidores de la señal de proliferación, (Inhibidores de la m-TOR o sirolimus, everolimus) por su actividad antineoplásica³.

En contraste con la población general, los pacientes trasplantados presentan una mayor incidencia de patología tumoral. Este riesgo es mayor tanto para tumores de novo como para la recidiva de patología tumoral previa, e incluso para la transmisión de células malignas desde el donante.

La prevalencia de malignidad a los 10 años del trasplante es del 15-20%, llegando hasta el 40% a los 20 años⁴. El objetivo de este estudio ha sido definir la prevalencia de PT en nuestros pacientes a lo largo de la etapa de trasplante e investigar la asociación de la misma con el empleo de anticuerpos antilinfocitarios (AAL), el antecedente de infección o enfermedad por citomegalovirus (CMV) y el rechazo agudo (RA).

Material y método

Se trata de una cohorte retrospectiva, en 1034 receptores de trasplante renal (rTR) en la que se consignaron los eventos tumorales acontecidos en el periodo de seguimiento, de abril de 1981 y a marzo de 2010. Se registraron variables demográficas (edad, sexo) -tiempo de trasplante, uso de AAL (linfoglobulina, timoglobulina, OKT3) (tanto en inducción como para tratamiento de RA), infección por CMV y episodios de RA. Se

consideró como variable la presencia o no presencia de PT, primero y segundo episodio de PT, carácter benigno o maligno de PT (en estos se incluyen las patologías premalignas). Se ha segregado la muestra según tengan tumor maligno frente a benigno o ausencia de tumor y hemos definido la estirpe.

Analizamos la asociación entre la presencia de tumor y los antecedentes de administración de AAL, infección y/o enfermedad por CMV y episodios previos de RA. Asimismo relacionamos estos factores con la malignidad de los tumores,

Análisis estadístico

Se realizó un estudio de prevalencia expresando los resultados en términos de Media (DE) y frecuencias, según se tratara de variables cuantitativas ó cualitativas. Para analizar la asociación entre variables cualitativas empleamos tablas de contingencia y el test exacto de Fisher. Declaramos significación estadística cuando $p < 0,05$. Empleamos el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows.

Resultados

Se han incluido todos los pacientes trasplantados entre 1981 y 2010. Se han analizado un total de 1034 rTR, (retrasplantados: 9.9%), La edad media del grupo y por sexos se refleja en la Tabla 1. La etiología más frecuente de la ERC fue la glomerular con el 31.2% (Tabla 2).

En la Tabla 3 se recogen los datos del estadístico descriptivo. En el 44.1% de los casos se administraron AAL en algún momento del trasplante. El 24% sufrieron al menos un episodio de RA y recibieron bolos de esteroides. Observamos una frecuencia de infección y enfermedad por CMV del 23.9% y 11.6% respectivamente.

Detectamos 216 tumores (19%) de los cuales el 83.7% fueron de estirpe maligna frente a un 16.3% benignos. PT más frecuente fue la de piel (50.9%), seguido de los síndromes linfoproliferativos (SLP) (7%), uterino (6.9%) y riñón nativo (7.4%). Dentro de los de piel, los más frecuentes fueron el carcinoma basocelular (40.4%), espinocelular (31.7%) y la queratosis actínica (14.4%).

La edad media fue superior en los pacientes con PT maligna frente a los que presentaron tumo-

Tabla 1: Características demográficas de la muestra

Sexo	N°	Edia Medias (SD) años
Grupo	100	44 (14,02)
Hombres	61,6	43,76 (13,9)
Mujeres	38,4	44,4 (14,13)

Tabla 2: Etiología de la Enfermedad Renal

Etiología de la ERC	Porcentaje
Glomerular	31,2
Intersticial	16,9
Quístico	12,7
Desconocido	15,4
Diabetes	4,1
Vascular	9,9
Nefronoptosis	5,5
Sistémica	2,6
Alport	1,7

res benignos (49.8(11.32) vs 42.9(14.19) años, $p < 0.01$). No detectamos mayor frecuencia de PT maligna en aquellos que recibieron AAL (13.8% vs 17.6%, $p = 0.094$). No observamos mayor frecuencia de PT maligna en pacientes con infección por CMV (16.3% vs 15.2%, $p = 0.69$).

Tampoco lo fueron en aquellos con desarrollo de enfermedad por CMV (13.4% vs 16%, $p = 5.517$). Por último cuando analizamos la asociación entre RA y PT detectamos mayor frecuencia de PT maligno en aquellos con antecedente de RA, con significación limítrofe (19.5% vs 14.3%, $p = 0.05$), sin embargo la administración de bolos de esteroides no condicionó mayor incidencia de PT maligna (19.3% vs 14.5%, $p = 0.067$).

Al final del estudio el 61.1% de los pacientes continuaban vivos con injerto funcionante; el 22% habían pasado a diálisis y el 16,9% fueron éxitus,

siendo la causa de la muerte más frecuente la patología cardiovascular, seguida de la infecciosa así mismo y los tumores (Tabla 4).

La media de supervivencia del injerto fue de 7.1 (5.90) años.

Discusión

Los resultados más relevantes de nuestro estudio reflejan similitud con lo descrito en los estudios más recientes con un 19% de eventos tumorales en el seguimiento de nuestros pacientes teniendo en cuenta una supervivencia media del injerto de 7 años.

En cuanto a la estirpe tumoral es claro que el tumor de piel es el más prevalente incluso como recidiva de tumor primario coincidiendo con lo descrito en la literatura donde el factor más relacionado sin duda es la exposición duradera a la

Tabla 3. Características basales de la muestra	
n (%)	
Retrasplantados	113 (9,9%)
Ac. Antilinfocitarios	492 (44,1%)
Rechazo Agudo	264 (23,6)
Infección CMV	271 (23,9%)
Enfermedad CMV	128 (11,6%)
Presencia de Tumor	216 (19%)
Tumor Maligno	174 (83,7%)
Medias (SD) años	
Aparición del tumor	5,3 (4,55)
Edad pacientes con tumor maligno	49,8 (11,32)
Edad pacientes con tumor benigno	42,9 (14,19)
Supervivencia injerto	7,1(5,90)

inmunosupresión. Debuta a edades más jóvenes que en la población general y con mayor agresividad pero la mortalidad no es mayor ya que el paciente trasplantado está sometido a una estrecha vigilancia y se realizan exploraciones dermatológicas con tal frecuencia que permiten detectar y tratar estas lesiones a tiempo⁵.

No hemos encontrado asociación positiva entre la enfermedad por CMV y la frecuencia de tumor, si bien cabría preguntarse si otros virus como el BK, pudieran haber demostrado oncogenicidad en nuestro análisis de haberlos considerado^{6,7}.

El riesgo de desarrollar linfoma es 20 veces superior en el paciente trasplantado que en la población general. Un factor relacionado con la patogénesis de los síndromes linfoproliferativos, concretamente los de estirpe B14 es la infección por el virus de Epstein Barr a la que es más sensible este tipo de pacientes⁸. Así, determinados virus tienen un efecto oncogénico directo, modificando los sistemas de proliferación-antiproliferación de la célula tumoral interaccionando con

oncogenes. Se trata de una estrategia para mantener y asegurar su propia replicación. Otros virus no provocan transformación celular maligna pero su presencia incrementa la probabilidad de desarrollo más severo de ciertos tipos de tumor. Asimismo podría postularse para el hepatocarcinoma con el virus de la hepatitis B y C, el sarcoma de Kaposi por el virus del herpes simple ó para el carcinoma de cérvix en el caso del virus del papiloma humano⁹. Sin embargo la antigüedad de algunos casos analizados en nuestro trabajo nos ha supuesto serias dificultades para recoger datos que sin duda hubiesen aportado luz a nuestros resultados.

El antecedente de RA parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de tumor maligno en el trasplante, pero no podemos concretar la causa, sólo que el tratamiento con bolos de esteroides en estos casos no está relacionado positivamente con el riesgo. No hemos considerado en nuestro estudio las distintas terapias inmunosupresoras de nuestros pacientes, en cuanto a relacionar, por

Tabla 4: Causas de mortalidad

Causas	Porcentaje
ACV	9,2
IAM	9,2
Edema de Pulmón	3,5
kShock Hipovolémico	6,9
Tumor	17,3
Infección	18,5
Hepatico	2,9
Accidente	2,9
Autolisis	2,3
Otros.Eventos Cardiovasculares	11,6
Gastrointestinal	4,6
Respiratorio	2,9
Fallo Multiorgánico	1,2
Otros	7

ejemplo, los anticalcineurínicos con la patología neoplásica, muy descrito en la mayoría de los trabajos. Nuestro objetivo era centrarnos en la utilización de AAL en algún momento de la historia del trasplante y considerarlos como potencial factor de riesgo para, fundamentalmente, los síndromes linfoproliferativos, si bien no hemos encontrado asociación con la patología tumoral maligna.

Diversos estudios describen el incremento del riesgo de malignidad en receptores de trasplante y determinan como lo más destacable la frecuencia de tumores cutáneos y linfomas. Un estudio holandés relaciona el incremento del riesgo con el tiempo de exposición a la inmunosupresión y sugiere que progresivamente hay más trasplante

de riñón y otros órganos y que las terapias inmunosupresoras son cada vez más agresivas con el objetivo de prolongar la supervivencia del trasplante pero con incremento paralelo del desarrollo de tumores. Sin embargo, este mismo estudio no determinó relación entre malignidad y número de rechazos agudos o intensidad de la inmunosupresión¹⁰.

La asociación entre malignidad y terapia inmunosupresora está mediada por diversos factores patogénicos. Indirectamente los inmunosupresores incrementan el riesgo de malignidad porque frenan los mecanismos de inmunidad que el organismo utiliza para controlar el desarrollo de células malignas y el crecimiento de tumores. El efecto promotor de cáncer de los inhibidores de

Tabla 5: Tipo de inmunosupresores y tipo de tumores

TIPO DE INMUNOSUPRESOR	Tipo de tumor		
	Benigno	Maligno	Total
AZA_PRED	0	3	3
MMF_PRED	0	2	2
CSA_PRED	7	37	44
FK_PRED	2	1	3
CSA_AZA_PRED	6	8	14
CSA_MMf_PR	7	58	65
FK_MMf_PR	4	27	31
FK_AZA_PRE	2	1	3
PREDNISONA	0	5	5
CSA_MMf	0	1	1
FK_MMf	0	1	1
RAP_PRED	0	3	3
RAP_MMf_PR	0	10	10
CSA-MMNa-PR	2	4	6
FK_MMNa_PRED	0	2	2
RAP_MMNa_PRED	0	2	2
EVER_PRED	0	1	1
EVER_MMf_PRED	0	2	2
ADV_MMf_PRED	3	6	9
ADV_PREDNISONA	1	0	1
Total	34	174	208

AZA: Azatioprina – PRED,PR: Prednisona – MMF: micofenolato –mofetil) – CSA: ciclosporina A – FK: tacrolimus – RAP: rapaminina – MMNa: micofenolato sódico – EVER: everolimus – ADV: advagraf.

la calcineurina ha sido demostrado en los últimos años, pero a su vez los mTOR han mostrado simultáneamente propiedades inmunosupresoras y

antitumorales¹¹.

Queda claro que la inmunosupresión más intensa no sólo se traduce en un incremento de la fre-

cuencia de tumores sino que además, se trata de tumores más agresivos y de peor pronóstico con una acelerada progresión y metástasis.

El período previo de uremia y diálisis también ha sido postulado como cofactor. Al igual que la terapia inmunosupresora, la enfermedad renal crónica en estadios avanzados se asocia a anormalidades del sistema inmune, lo que podría incrementar la susceptibilidad a malignidad de estos pacientes¹². Sin embargo esto no fue demostrado en un estudio danés cuya cohorte de 4178 pacientes, de los cuales 3592 fueron tratados con hemodiálisis y 1821 trasplantados, el incremento del riesgo de cáncer ocurría solo después del trasplante. El tumor de riñón propio está fuertemente asociado a la uremia, pero es más común en el trasplante que en lista de espera¹³.

La reducción de la inmunosupresión en el paciente trasplantado que debuta con un tumor debería ser considerada, con estrecha vigilancia del nivel de protección del injerto. Algunos autores son partidarios de la conversión a otros inmunosupresores (mTOR) valorando el adecuado nivel de inmunosupresión frente al potencial efecto oncogénico¹⁴. Y sin duda las lesiones benignas o premalignas localizadas y susceptibles de extirpación quirúrgica deben abordarse precozmente por lo que es de vital importancia su búsqueda en el seguimiento de nuestros pacientes (adenocarcinoma de riñón nativo en estadio inicial por ultrasonografía¹⁵, examen sistemático de la piel, etc) En el caso del carcinoma de riñón nativo en el paciente trasplantado se indica nefrectomía total incluso ante lesiones sospechosas, ya que la alta incidencia de malignidad justifica la agresividad terapéutica¹⁶. No hay que olvidar tampoco la reducción de costes que supone un diagnóstico temprano en estos casos.

La inmunosupresión también supone un incremento pequeño pero significativo del riesgo en pacientes no trasplantados que reciben tratamiento inmunosupresor como es el caso de la administración permanente de corticoides en el Sarcoma de Kaposi, la polimialgia reumática, la arteritis de la temporal, y otras enfermedades inmunológicas crónicas como la esclerosis múltiple^{17,18}.

En conclusion, la patología tumoral maligna es

uno de los mayores factores que limitan las expectativas de vida de los pacientes trasplantados y ésta se ve potencialmente favorecida por la inmunosupresión. No obstante, en nuestra experiencia no hemos encontrado asociación entre la administración de AAL, infección y/o enfermedad por CMV, o uso de bolos de esteroides y el aumento de frecuencia de PT, si bien está se ve ligeramente incrementada en aquellos pacientes con antecedente de RA.

Debemos plantearnos individualizar o adaptar el esquema terapéutico inmunosupresor en aquellos pacientes con historia previa de tumor con susceptibilidad de recurrencia o potencial riesgo carcinogénico de novo previo al trasplante. Monitorizando las terapias y vigilando la función del injerto y los efectos adversos asociados a la inmunosupresión sin olvidar la susceptibilidad de nuestros pacientes a las infecciones, concretamente aquellos virus que pudieran participar negativamente en este contexto^{19,20}.

El intervalo entre el trasplante y la aparición de un tumor es tiempo dependiente, con un período de latencia aproximado de 3 a 5 años postrasplante. Existe, además, variabilidad en función de la edad del paciente y del tipo de tumor. Hay que establecer por tanto una política de seguimiento que permita intervenciones fáciles y a tiempo.

Referencias:

1. Campistol JM. Minimizing the risk of posttransplant malignancy. *Transplant Proc* 2008; 40: 40-3.
2. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. The role of proliferation signal inhibitors in post-transplant malignancies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 11-16.
3. Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM. Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients: A systematic review. *Drugs* 2007; 67: 1167- 98.
4. Branco F, Cavadas V, Osório L, Carvalho F, Martins L, Dias L, Castro-Henriques A, Lima E. The incidence of cancer and potential role of sirolimus immunosuppression conversion on mortality among a single-center renal transplantation cohort of 1.816

patients. *Transplant Proc* 2011; 43; 137-41

5. Winkelhorst JT, Brokelman WJ, Tiggeler RG, et al. Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal allograft recipients. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:409-13.

6. Savoia P, Stroppiana E, Cavaliere G, Wobbes T. Skin cancers and other cutaneous diseases in renal transplant recipients: A single italian center observational study. *Eur J Dermatol* 2011 ; 21; 242-47

7. Roberts IS, Besarani D, Mason P, Turner G, Friend PJ, Newton R. Polyoma virus infection and urothelial carcinoma of the bladder following renal transplantation. *Br J Cancer*. 2008; 99; 1383-86.

8. Lutz J, Heemann U. Tumours after kidney transplantation. *Curr Opin Urol* 2003; 13: 105-9.

9. Birkeland SA, Lokkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000; 355; 1886-87.

10. Moudouni SM, Lakmichi A, Tligui M, Rafii A, Tchala K, Haab F, Gattegno B, Thibault P, Doublet JD. Renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *BJU Int* 2006; 98; 298-302.

11. Brook NR, Gibbons N, Johnson DW, Nicol DL. Outcomes of transplants from patients with small renal tumours, live unrelated donors and dialysis wait-listed patients. *Transpl Int* 2010;23;476-83.

12. Fischeder M, Jauch KW. Prevalence of cancer history prior to renal transplantation. *Transpl Int* 2005; 18; 779-84.

13. Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients – the impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ;22; 17-22.

14. Franco A, Jimenez L, Sillero C, Trigueros M, González D, Alcaraz E, Olivares J. Post-transplant lymphoproliferative disorders in renal transplantation: Two decades of experience. *Nefrología* 2010; 30; 669-75.

15. Abbaszadeh S, Taberi S. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20; 775-78.

16. Filocamo MT, Zanažžji M, Li Maržžji V, Guidoni L, Villari D, Dattolo E, Nicita G. Renal cell carcinoma of native kidney after renal transplantation: Clinical relevance of early detection. *Transplant Proc* 2009; 41; 4197-201.

17. Heynemann H, Hamžža A, Wagner S, Hoda R, Schumann A, Fornara P. Malignant neoplasms and kidney transplantation. *Urologe A* 2009; 48; 1443-51.

18. Trigo JM, Bellmunt J. Current strategies in the treatment of renal-cell cancer: targeted therapies. *Med Clin*. 2008; 130; 380–92.

19. Hurst FP, Jindal RM, Grabam LJ, Faltz EM, Elster EA, Stackhouse GB, Agodoa LY, Lentine KL, Salifu MO, Abbott KC. Incidence, predictors, costs, and outcome of renal cell carcinoma after kidney transplantation: USRDS experience. *Transplantation* 2010; 90; 898-904.

20. Rama I, Grinyo JM, Medscape. Malignancy after renal transplantation: The role of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6; 511-19.

Este trabajo no ha sido financiado ni en su totalidad ni en parte por ningún medio. Los autores declaran que no existe ningún tipo de conflicto de intereses.

Recibido en su forma original: 22 de junio de 2012

En su forma corregida: 08 de agosto de 2012

Aceptación final: 28 de septiembre de 2012

Dra. María José Ruiz Díaz

Servicio de Nefrología Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Granada

España

Email: Rafaelfernandez@ugr.es